

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogeneza	11
2.1.2 Klasyfikacja	13
2.1.2.1 Patomorfologia	13
2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego	15
2.1.3 Rozpoznawanie	17
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	17
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	18
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	26
2.1.6.1 Rak pęcherza moczowego	26
2.1.6.2 Rak urotelialny górnych dróg moczowych (UTUC)	30
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	31
2.2 Wybór populacji docelowej	36
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	36
3 Interwencja	40
3.1 Charakterystyka interwencji	40
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	41
3.1.2 Przeciwwskazania	43
3.1.3 Przedawkowanie	43
3.1.4 Działania niepożądane	44
3.2 Status refundacyjny w Polsce	49
3.2.1 Warunki refundacji dla niwolumabu	51
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	54
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	56
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	66
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	68
4 Komparatory	69
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	69
5 Efekty zdrowotne	72
5.1 Rodzaj i jakość dowodów	75

6	Podsumowanie	76
7	Aneks	78
7.1	Program lekowy	78
7.2	Refundowane technologie medyczne.....	82
	Spis rysunków.....	94
	Spis tabel	95
	Bibliografia	97

Wykaz skrótów i akronimów

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
ASTRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
AUA	<i>American Urological Association</i>
BCG	szczepionka do immunoterapii (łac. <i>Bacillus Calmette-Guerin</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
chL	klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	rak <i>in situ</i> (ang. <i>carcinoma in situ</i>)
CRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
CUA	<i>Canadian Urological Association</i>
DDVMAC	terapia „gęstą dawką” metotreksatu, winblastyny, doksorubicyny i cisplatyny (ang. <i>dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESP2013	Europejska Populacja Standardowa
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration)
GC	chemioterapia złożona z gemcytabiny i cisplatyny
GEJC	rak połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction cancer</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LUTS	dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>lower urinary tract symptoms</i>)
MIBC	rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową (ang. <i>muscle invasive bladder cancer</i>)
MIUC	rak urotelialny naciekający błonę mięśniową (ang. <i>muscle invasive urothelial carcinoma</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
M-VAC	chemioterapia złożona z metotreksatu, winblastyny, doksorubicyny, cisplatyny
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NDRP	nie drobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NMIBC	rak pęcherza moczowego nienaciekający błony mięśniowej (ang. <i>non-muscle invasive bladder cancer</i>)
OC	rak przetyku (ang. <i>oesophageal cancer</i>)
PDD	procedura fotodynamiczna (ang. <i>Photodynamic procedure</i>)
PICO (S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RNU	radykalna nefroureterektomia
RPM	rak pęcherza moczowego
RTH	radioterapia (ang. <i>radiotherapy</i>)
SCCHN	plaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>squamous cell cancer of the head and neck</i>)
SUO	<i>Society of Urologic Oncology</i>
TNM	klasyfikacja guza pierwotnego uwzględniająca jego wielkość, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych (narządowych; ang. <i>Tumor Nodules Metastases</i>)
TURBT	przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (ang. <i>Transurethral Resection of the Bladder Tumor</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
UKM	układ kielichowo-miedniczkowy
uro-TK	tomografia komputerowa jamy brzusznej i miedniczy z kontrastem i fazą urograficzną
URS	ureterorenoskopia
UTUC	rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. <i>upper tract urothelial carcinoma</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Rak urotelialny może występować w obrębie dolnych (pęcherz moczowy, cewka moczowa) oraz górnych (układ kielichowo-miedniczkowy, moczowody) dróg moczowych (EAU UTUC 2022). W normalnych warunkach pęcherz, moczowody i część cewki moczowej są wyścielone specjalną błoną śluzową, zwaną nabłonkiem przejściowym, nazywanym inaczej *urothelium*. Większość nowotworów, które tworzą się w wymienionych strukturach to raki komórek przejściowych, zwane inaczej rakami urotelialnymi (NCI BC 2022). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce rak pęcherza moczowego stanowi ok. 94% wszystkich raków urotelialnych (KRN Raporty, Szczeklik 2020). Z uwagi na to, niniejszy raport w zakresie charakterystyki klinicznej i epidemiologicznej skupia się głównie na raku pęcherza moczowego.

Etiologia raka pęcherza moczowego nie została jeszcze w pełni poznana. Istotną rolę odgrywają na pewno zaburzenia genetyczne (m.in. mutacje w obrębie genu TP53). Większość przypadków raka pęcherza wydaje się być spowodowana wieloletnią ekspozycją na szkodliwe substancje. Szacuje się, że dym tytoniowy jest jego przyczyną częściej niż raz na trzy przypadki (Szczeklik 2020, NHS 2021).

Jedną z klasyfikacji diagnostycznych, wykorzystywanych w leczeniu raka pęcherza obejmuje stopień jego rozprzestrzenienia. Jeśli komórki nowotworowe mieszczą się w obrębie błony śluzowej pęcherza, rak ten identyfikowany jest jako nieinwazyjny rak pęcherza moczowego (wczesny rak pęcherza). W przypadku kiedy komórki rakowe rozprzestrzeniają się poza błonę podstawną, m.in. do błony mięśniowej, rak określany jest mianem inwazyjnego. Nowotwór ten ma szansę na rozprzestrzenienie się do innych części ciała (zaawansowany lub przerzutowy rak pęcherza moczowego; NHS 2021). Istnieje wiele klasyfikacji wykorzystywanych w diagnostyce i leczeniu raka pęcherza. Największe znaczenie wydaje się mieć klasyfikacja TNM, uwzględniająca charakterystykę guza (T), zajęcie węzłów chłonnych (N) oraz obecność (lub brak) przerzutów odległych (M; EAU MIBC 2022).

Na świecie rak pęcherza moczowego był dziesiątym najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2020 r. oraz trzynastym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu (GCO 2020). Blisko dwie trzecie pacjentów z rakiem urotelialnym ma w momencie diagnozy chorobę inwazyjną, u 15-25% chorych występują guzy pęcherza naciekające błonę mięśniową (Margulis 2009). W Polsce rak pęcherza moczowego w 2019 r. był czwartym najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym (6,4%) u mężczyzn. Jest to również czwarty najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn w średnim (5% zachorowań, 4% zgonów) oraz starszym (powyżej 65. roku życia; 7% zachorowań, 7% zgonów) wieku. Generalnie wspomniany nowotwór stanowił czwartą (5,8%) najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworu złośliwego u mężczyzn (Didkowska 2019).

Leczenie raka pęcherza moczowego jest wieloetapowe i różni się w zależności od postaci raka pęcherza moczowego. W przypadku postaci nienaciekającej stosuje się zabieg przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego z/bez uzupełniającej, dopęcherzowej, chemo- i/lub immunoterapii. W przypadku postaci naciekającej i wybranych przypadkach postaci nienaciekającej - stosowana jest chemioterapia neoadjuwantowa, leczenie radykalne z chemioterapią adjuwantową lub bez (Drewa 2018).

Najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022) dotyczące leczenia raka urotelialnego pęcherza moczowego wskazują, że aktualnie standardem postępowania przedoperacyjnego u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego z naciekaniem mięśniówki jest zastosowanie chemioterapii wielolekowej. Wytyczne PTOK i PTU rekomendują adjuwantową chemioterapię systemową opartą o cisplatynę u chorych po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli pacjenci nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii (PTOK/PTU 2022). Według wytycznych europejskich dotyczących leczenia raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową (EAU MIBC 2022) w terapii uzupełniającej u chorych wysokiego ryzyka (z cechą pT3/3 i/lub pN+) zalecane jest stosowanie terapii kombinowanej, opartej na cisplatynie, o ile nie zastosowano wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej. W związku z powyższym, należy uznać, że w przypadku chorych kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę powinno się zaproponować leczenie neoadjuwantowe (PTOK/PTU 2022). Zgodnie z polskimi (PTOK/PTU 2022), jak i zagranicznymi (EAU MIBC 2022) wytycznymi po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej nie jest zalecane stosowanie chemioterapii adjuwantowej. Może to wynikać z faktu, że pacjent nie zareagował na chemioterapię neoadjuwantową, a więc jest oporny na chemioterapię i stosowanie kolejnej chemioterapii w leczeniu uzupełniającym nie przyniesie korzyści.

Jeśli jednak nie zastosowano terapii neoadjuwantowej, po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii można rozważać adjuwantową chemioterapię. **Należy jednak uznać, że stosowanie terapii uzupełniającej w leczeniu raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w Polsce nie jest postępowaniem standardowym i nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej, co może wynikać przede wszystkim z braku odpowiednio przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych wspierających jednoznacznie zastosowanie chemioterapii adjuwantowej w leczeniu naciekającego błonę mięśniową raka pęcherza moczowego (PTOK/PTU 2022, EAU MIBC 2022).**

W związku z powyższym, **uznano, że właściwym komparatorem dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia (placebo).**

Aktualnie w Polsce produkt Opdivo® (niwolumab) jest refundowany w następujących wskazaniach: niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerkowokomórkowy, płaskonabłonkowy nowotwór jamy ustnej, gardła lub krtani, czerniak skóry lub błon śluzowych, oporna i nawrotowa postać klasycznego chłoniaka Hodgkina oraz zaawansowany rak przetyku (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.141. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu, po radykalnej resekcji.

Naciekający błonę mięśniową rak urotelialny to agresywna choroba z ograniczonymi możliwościami leczenia, prowadząca do wysokiego odsetka nawrotów i złego rokowania.

Niwolumab jest pierwszą i jedyną terapią o udowodnionej klinicznie skuteczności w analizowanym wskazaniu, w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych. Należy zaznaczyć, że rak urotelialny jest kolejnym wskazaniem terapii adjuwantowej w przypadku niwolumabu. Od stycznia 2021 r. ze środków publicznych w Polsce finansowane jest leczenie uzupełniające czerniaka skóry lub błon śluzowych (Obwieszczenie MZ).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
Komparator (C)	placebo
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS); • przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (ang. <i>non-urothelial tract recurrence free survival</i>, NUTRFS) • przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>metastasis-free survival</i>, DMFS); • czas do nawrotu choroby (ang. <i>time to recurrence</i>, TTR); • przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (ang. <i>locoregional disease free survival</i>, LRDFS); • kontrola choroby lokoregionalnej (ang. <i>locoregional control</i>, LRC); • przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (ang. <i>second progression-free survival</i>, PFS2); • wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs) dotyczące jakości życia i objawów choroby. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane łącznie (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3); • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3); • ciężkie zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3); • ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3); • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • zgony związane z leczeniem.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC), u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

Raki urotelialne (prześciowonabłonkowe) zajmują szóste miejsce wśród najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych w krajach rozwiniętych (Siegel 2021).

Rak urotelialny może występować w obrębie (EAU UTUC 2022):

- dolnych dróg moczowych:
 - pęcherza moczowego;
 - cewki moczowej;
- górnych dróg moczowych:
 - układu kielichowo-miedniczkowego (UKM);
 - moczowodów.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Urologii (EAU, ang. *European Association of Urology*), rak pęcherza stanowi blisko 94% wszystkich raków prześciowonabłonkowych, będąc jednocześnie najczęstszą chorobą nowotworową dróg moczowych (EAU UTUC 2022). Natomiast raki miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej są rzadkie, odpowiadają jedynie za ok. 6% raków urotelialnych (patrz Tab. 2; KRN Raporty).

Tab. 2. Raki urotelialne w podziale na ICD-10 - odsetek zachorowań w 2019 roku (KRN Raporty).

Raki urotelialne	ICD-10	Odsetek zachorowań
Miedniczka nerkowa	C65	3,9%
Moczowód	C66	2,1%
Pęcherz moczowy	C67	93,6%
Cewka moczowa	C68*	0,4%

* nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych.

Powyższe dane epidemiologiczne, z których wynika wyraźna dominacja jednego z typów histologicznych, uzasadniają skupienie uwagi w ramach charakterystyki klinicznej i epidemiologicznej wnioskowanego wskazania na raku pęcherza moczowego. Przyjęte podejście jest również spójne z podejściem AOTMiT reprezentowanym w ramach raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej: „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny” (Raport AOTMiT Podanie winfluniny).

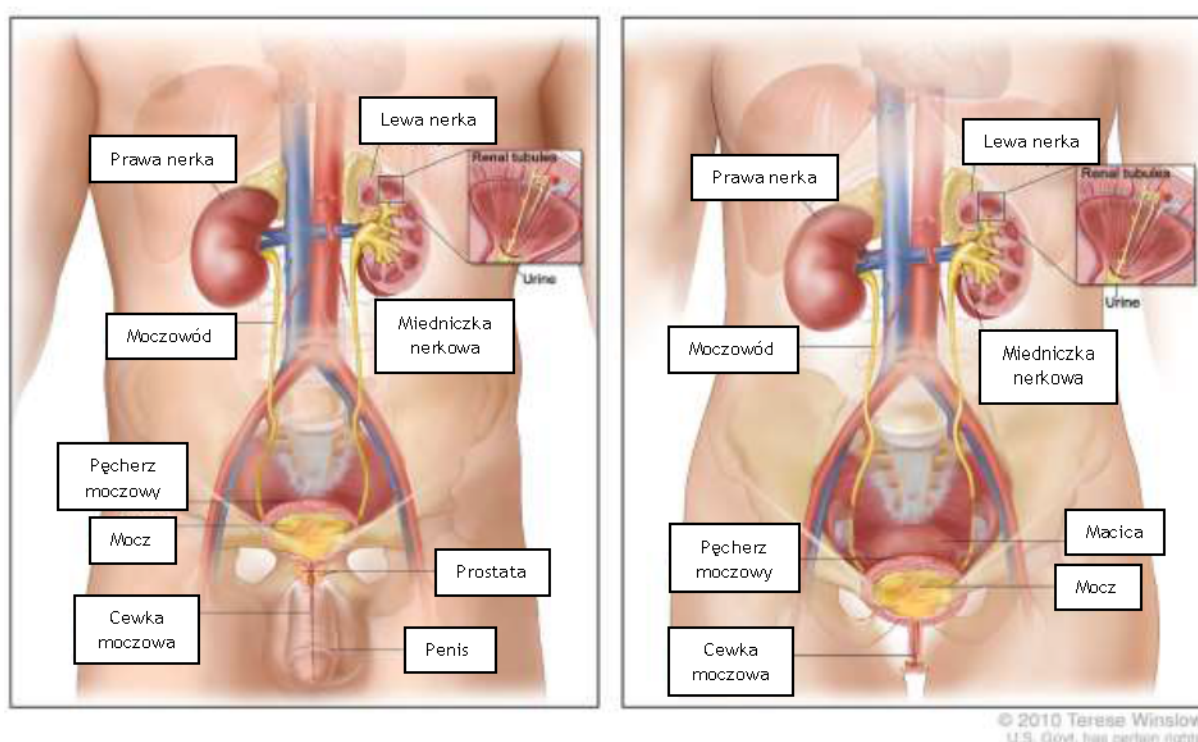
2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak pęcherza moczowego (RPM; kod ICD-10: C67) jest zwykle nowotworem złośliwym rozwijającym się z nabłonka przejściowego dróg moczowych (90%). Raki płaskonabłonkowe stanowią <8%, a raki gruczolowe <2% raków pęcherza (Szczeklik 2020).

Rak pęcherza moczowego należy do częściej występujących nowotworów u starszych osób - jest czwarty pod tym względem wśród mężczyzn i ósmy wśród kobiet. Nowotwory pęcherza moczowego rozpoznawane są głównie u mężczyzn po 45. roku życia (98% przypadków). Największa zachorowalność obserwowana jest w grupie wiekowej 80-84 lata. Nowotwór ten trzykrotnie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, częściej spotykany jest u rasy kaukaskiej niż czarnej. W momencie rozpoznania u około 75-85% procent chorych nowotwór ograniczony jest do pęcherza moczowego. U pozostałych 15-25% choroba jest stwierdzana w stadium z przerzutami odległymi (KRN PM).

Pierwotne raki miedniczki nerkowej i moczowodu (kod ICD-10: C65; C66) to nowotwory złośliwe wywodzące się z nabłonka przejściowego dróg moczowych (Szczeklik 2020).

Rys. 1. Schemat budowy męskiego (po lewej) i żeńskiego (po prawej) układu moczowego (NCI 2021).



2.1.1 Etiologia i patogenezą

Rak pęcherza moczowego

Etiologia raka pęcherza moczowego nie jest w pełni poznana. Istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne (m.in. mutacje w obrębie genu TP53). Głównym czynnikiem ryzyka jest palenie papierosów (wzrost stężenia karcynogenów w moczu u palaczy). Do powstawania raka pęcherza moczowego mogą przyczyniać się również takie czynniki jak: narażenie na karcynogeny przemysłowe (chlorowane węglowodany alifatyczne, akroleina), ekspozycja na aminy aromatyczne (w okresie latencji: 5-40 lat, który zależy od czasu ekspozycji - min. 2-3 lata), nadmierne spożycie kawy, sztucznych środków słodzących oraz zarażenie *Schistosoma haematobium*. Ważną rolę może odgrywać stosowanie leków (fenacetyny,

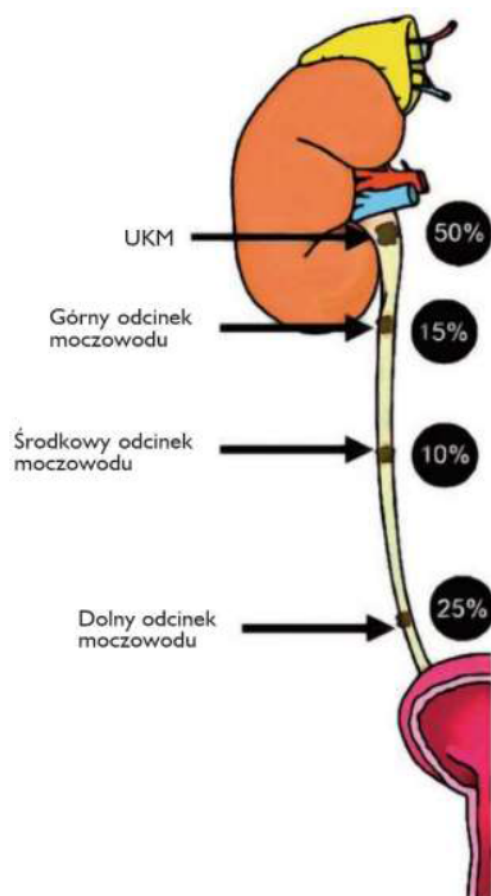
cyklofosfamidu lub pochodnych tiazolidynodionu) oraz napromienienie miednicy (Szczeklik 2020; Drewa 2018).

Rak pęcherza moczowego to w 90% przypadków rak urotelialny wywodzący się z nabłonka przejściowego. W zależności od morfologii i typu wzrostu wyróżnia się zmiany płaskie i brodawkowate. RPM dzieli się na postać nienaciekającą (ang. *non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC) i naciekającą (ang. *muscle invasive bladder cancer*). Podział RPM na NMIBC i MIBC jest najważniejszy ponieważ determinuje dalsze postępowanie (EAU MIBC 2022, EAU NMIBC 2022)

Rak górnych dróg moczowych (miedniczki nerkowej i moczowodu)

Rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. *upper urinary tract urothelial carcinoma*, UTUC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka dróg moczowych wyścielających układ kielichowo-miedniczkowy i moczowód. Stanowi ok. 5-10% wszystkich raków urotelialnych. Raki nieurotelialne górnych dróg moczowych są rzadkie i przeważnie mają charakter mieszany. Ponad 60% pacjentów w chwili rozpoznania ma stadium raka inwazyjnego (dla porównania w przypadku raka pęcherza moczowego - 15-20%). W 17% przypadków UTUC współistnieje z rakiem pęcherza moczowego. Dokładna etiologia raka miedniczki nerkowej i moczowodu jest nieznana. Wśród czynników ryzyka, przyczyniających się do rozwoju UTUC wymieniane jest: palenie papierosów, aminy aromatyczne, zioła chińskie zawierające kwas arystolochowy (prowadzi do mutacji genu p53). UTUC rozwija się ponadto częściej u osób z nefropatią bałkańską (guzy mnogie lub obustronne), nefropatią arystolochową oraz nefropatią analgetyczną. W rzadkich przypadkach, głównie u osób z przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniem nerek lub wieloletnią kamicą nerkową, rozwija się rak płaskonabłonkowy (Drewa 2018, Szczeklik 2020).

Rys. 2. Częstość występowania raka urotelialnego w górnych drogach moczowych w danej lokalizacji (Drewna 2018).



2.1.2 Klasyfikacja

2.1.2.1 Patomorfologia

W obrazie histologicznym raka pęcherza moczowego wyróżnia się kilka typów. Najczęstszym jego rodzajem jest rak nabłonka przejściowego (stwierdzany u >90% chorych), natomiast kolejne miejsca zajmują rak płaskonabłonkowy (1-7% chorych) oraz rak gruczołowy (do 1,2%). Rzadziej spotykane są nowotwory nabłonkowe o mieszanym utkaniu histologicznym (Krzakowski 2006, PTOK 2013).

Zestawienie typów histologicznych nowotworów złośliwych raka pęcherza, wraz z częstością ich występowania, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (Krzakowski 2006, PTOK 2013).

Typ histologiczny	Częstość występowania wśród pacjentów z RPM
Rak przejściowokomórkowy	>90%
Rak płaskonabłonkowy	1-7% (Europa i USA); 75% (Egipt)
Rak gruczolowy (gruczolakorak)	0,07-1,2%
Rak niezróżnicowany	1%
Rak mięsakowaty	1%
Rak drobnokomórkowy	1%
Chłoniaki	<1%

RPM-rak pęcherza moczowego.

Rak urotelialny *in situ* (ang. *carcinoma in situ*, CIS) jest zmianą płaską, nieinwazyjną o wysokim stopniu złośliwości. Opisane zmiany mogą zostać błędnie zinterpretowane jako zmiany zapalne podczas cystoskopii, jeśli nie wykonano biopsji. CIS jest często wieloogniskowy i może występować w pęcherzu moczowym, górnych drogach moczowych, przewodach sterzowych i sterzowej cewce moczowej. Z klinicznego punktu widzenia CIS można sklasyfikować jako (EAU NMIBC 2022):

- pierwotny: izolowany CIS bez wcześniejszych lub współistniejących guzów brodawkowatych i bez wcześniejszych CIS;
- wtórny: CIS wykryty podczas obserwacji pacjentów z wcześniejszymi guzami, które nie były CIS;
- równoczesny: CIS w obecności jakiegokolwiek innego guza urotelialnego w pęcherzu.

Podział uwzględniający patologię/budowę molekularną urotelialnego raka pęcherza moczowego w oparciu o klasyfikację WHO z 2016 r. przedstawiono w Tab. 4 (ESMO 2022).

Tab. 4. Klasyfikacja patologiczna raka urotelialnego pęcherza moczowego - klasyfikacja guzów dróg moczowych według klasyfikacji WHO z 2016 r. (ESMO 2022).

Inwazyjne rak urotelialny	Nieinwazyjne rak urotelialny
Zagnieżdżony	Rak urotelialny <i>in situ</i>
Mikrotorbielowaty	Urotelialny rak brodawkowaty niskiej złośliwości
Mikrobrodawkowaty	Urotelialny rak brodawkowaty wysokiej złośliwości
Przypominający nabłoniaka limfatycznego	Urotelialny nowotwór brodawkowaty o niskiej złośliwości
Plazmacytoidalny/komórka sygnetowa/rozproszony	
Mięsakowaty	
Komórka gigantyczna	
Słabo zróżnicowany	
Bogaty w lipidy	
Jasnokomórkowy	

2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Rak pęcherza moczowego

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego RPM jest głównym elementem przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESMO z 2022 r. (ESMO 2022) obowiązującym narzędziem służącym do oceny zaawansowania klinicznego jest ósma edycja klasyfikacji *Union for International Cancer Control (UICC) TNM* z 2017 roku. Klasyfikacja uwzględniona 3 kryteria: charakterystykę guza (T), stan węzłów chłonnych (N) oraz obecność (lub brak) przerzutów odległych (M) (Tab. 5) (Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego, ESMO 2022).

Tab. 5. Klasyfikacja UICC TNM raka pęcherza moczowego z 2017 roku (ESMO 2022, EAU MIBC 2022).

Kategoria	Charakterystyka
T - Guz pierwotny	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> (rak śródnabłonkowy „płaski”)
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka mięśniówkę właściwą ściany pęcherza
T2a	Guz nacieka mięśniówkę właściwą w części powierzchniowej (wewnętrzna połowa grubości)
T2b	Guz nacieka mięśniówkę właściwą w części głębokiej (zewnętrzna połowa grubości)
T3	Guz nacieka tkanki około pęcherzowe
T3a	Mikroskopowo
T3b	Makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)
T4	Guz nacieka ≥ 1 z okolic: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne
T4a	Guz nacieka gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy, powłoki brzucha
N - Regionalne* węzły chłonne	
NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Pojedynczy przerzut do regionalnych węzłów chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzusne, zastonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
N2	Przerzuty w licznych węzłach chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzusne, zastonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
N3	Przerzuty w węzle chłonnym biodrowym wspólnym
M - Przerzuty odległe	
M0	Nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
M1a	Stwierdza się przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Stwierdza się obecność przerzutów odległych

System klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) TNM wprowadza 6-stopniowy podział zaawansowania choroby, w którym wyróżniane są nowotwory nienaciekające mięśniówki (Ta-T1, Tis) oraz nowotwory naciekające mięśniówkę pęcherza (T2a-T4b) (Tab. 6).

Około 75% chorych z rakiem pęcherza moczowego ma nowotwór nienaciekający mięśniówki (NMIBC, ang. *non-muscle-invasive bladder cancer*). U większości pacjentów z nowotworem naciekającym mięśniówkę pęcherza (MIBC, ang. *muscle-invasive bladder cancer*) jest diagnozowanych z pierwotnie inwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, a u 15% pacjentów występował wcześniej NMIBC (w szczególności wysokiego ryzyka). Wszystkie MIBC uważane są za nowotwory wysokiego ryzyka (ESMO 2022). Niskie lub wysokie ryzyko BMIBC ustalane jest w oparciu o klasyfikację WHO z 2016 r.

Tab. 6. Stopnie zaawansowania klinicznego raka pęcherza moczowego według TNM z 2017 roku (ESMO 2022, EAU NMIBC 2022).

Stopień zaawansowania	T	N	M
Oa	Ta	N0	M0
Ois	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIa	T3a-b, T4a	N0	M0
	T1-4a	N1	M0
	T1-4a	N2-3	M0
IVa	T4b	N0	M0
	Każde T	Każde N	M1a
IVb	Każde T	Każde N	M1b

Rak miedniczki nerkowej i moczowodu (górne drogi moczowe)

Klasyfikację TNM raka urotelialnego górnych dróg moczowych przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Klasyfikacja TNM raka urotelialnego górnych dróg moczowych (EAU UTUC 2022).

Kategoria	Charakterystyka
T - Guz pierwotny	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (rak śród nabłonkowy „płaski”)
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka mięśniówkę
T3	(Miedniczka nerkowa) Guz nacieka poza mięśniówkę do otaczającej tkanki tłuszczowej lub mięszu nerki (Moczowód) Guz nacieka poza mięśniówkę do tkanki tłuszczowej otaczającej moczowód

Kategoria	Charakterystyka
T4	Guz nacieka inne sąsiadujące narządy lub przez nerki do tkanki tłuszczowej okołonerkowej
N - Miejscowe węzły chłonne	
NX	Nie ma możliwości oceny miejscowych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów w miejscowych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym o wielkości ≤ 2 cm w najszerszym miejscu
N2	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym o wielkości > 2 cm w najszerszym miejscu lub w wielu węzłach
M - Przerzuty odległe	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzut odległy

2.1.3 Rozpoznawanie

Rak pęcherza moczowego

Początkowo przebieg jest bezobjawowy. Najczęściej RPM manifestuje się bezbolesnym krwimoczem lub krwinkomoczem i dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*, LUTS). Ponadto występują nawracające zakażenia układu moczowego, dolegliwości bólowe podbrzusza, następuje spadek masy ciała itd. W diagnostyce wstępnej kluczowe są ultrasonografia, uretrocystoskopia i cytologia moczu. Uro-TK (tomografia komputerowa jamy brzusznej i miedniczy z kontrastem i fazą urograficzną) pozwala ocenić stopień zaawansowania klinicznego RPM przed planowanym leczeniem operacyjnym (Drewa 2018).

Rak górnych dróg moczowych

Najczęstszym objawem jest izolowany krwimocz (80% pacjentów) z obecnością podłużnych skrzeplin (odlew światła moczowodu). Ból w okolicy lędźwiowej występuje w przypadku wodonercza (z poszerzeniem lub bez poszerzenia moczowodu) i/lub w zaawansowanych stadiach UTUC z uwagi na nacieki nowotworowe. Około 30% UTUC jest rozpoznawanych przypadkowo w trakcie diagnostyki obrazowej z innego powodu. Kluczowe w rozpoznaniu UTUC jest uro-TK. Uro-TK oraz MRI pozwalają na wykrycie zmian w świetle dróg moczowych o średnicy > 1 cm (czułość około 75%). Obecność komórek atypowych w cytologii moczu, przy braku zmian w uretrocystoskopii, może wskazywać na ognisko UTUC, wtedy należy wykonać ureterorenoskopię (URS giętki aparat umożliwia ocenę moczowodu i 90% UKM) (Drewa 2018).

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku rozpoznania raka pęcherza moczowego zwykle występują następujące objawy podmiotowe i przedmiotowe (Szczeklik 2020):

- masywny krwimocz, często z obecnością skrzepów. Krwimocz ma często charakter przerywany. Skrzepy krwi blokujące odpływ moczu są przyczyną silnego bólu w okolicy lędźwiowej i nad spojeniem łonowym;

- częstomocz;
- bolesne parcie na mocz;
- guz w okolicy nadłonowej - w zaawansowanym stadium nowotworu.

Rak naciekający ujście moczowodu może spowodować także jednostronne wodonercze (Szczeklik 2020).

Rak miedniczki nerkowej i moczowodu charakteryzuje się występowaniem następujących objawów podmiotowych i przedmiotowych (Szczeklik 2020):

- krwimoczcu (u >75% chorych) - objaw dominujący;
- bólu o charakterze kolki nerkowej (u <40%) - świadczy o utrudnieniu odpływu moczu związanym z obecnością skrzepów krwi lub nacieku nowotworowego w moczowodach;
- guza w badaniu przedmiotowym (stwierdzany u 10-20% chorych) - masy nowotworowe lub wodonercze.

Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka pęcherza moczowego wynosi <50%. Rak powierzchniowy po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków (Szczeklik 2020).

Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka miedniczki nerkowej i moczowodu w stopniu I-II wynosi 40-87%, w stopniu III-IV - <33%, a w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych - <17% (Szczeklik 2020).

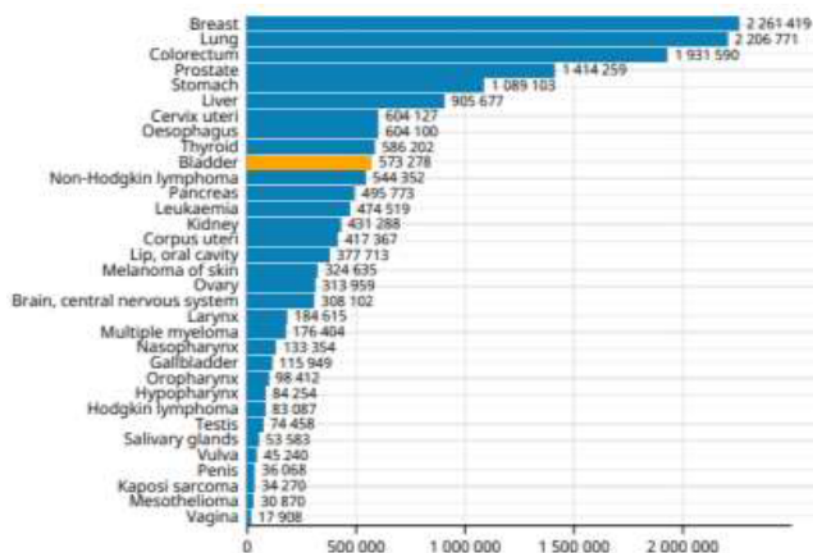
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Raki urotelialne (prześciowonabłonkowe) zajmują szóste miejsce wśród najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych w krajach rozwiniętych (Siegel 2021, EAU UTUC 2022). Rak pęcherza stanowi 90-95% wszystkich raków urotelialnych i jest najczęstszym nowotworem układu moczowego (Babjuk 2022). Nowotwory górnych dróg moczowych występują rzadko i stanowią 5-10% wszystkich nowotworów układu moczowego z szacowaną roczną zapadalnością w krajach zachodnich na poziomie 2 przypadków na 100 000 mieszkańców (Siegel 2021). Wskaźnik ten wzrósł w ciągu kilku ostatnich dekad, co jest następstwem lepszej wykrywalności (Soria 2017, Almàs 2021). Raki wywodzące się z układu kielichowo-miedniczkowego występują ok. 2 razy częściej niż guzy moczowodów, a w 10-20% przypadków odnajduje się guzy wieloogniskowe (Green 2013). W 11-36% przypadków z rakiem UKM współwystępuje rak *in situ* górnych dróg moczowych, a w 17% przypadków rak pęcherza moczowego (w tym zaobserwowano, że u 41% amerykańskich oraz u 4% chińskich mężczyzn odnotowano wcześniej RPM w wywiadzie) (Soria 2017, Cosentino 2013, Singla 2017). Po zastosowaniu leczenia nawrót raka pęcherza moczowego występuje w 22-47% przypadków raka urotelialnego układu moczowego w zależności od początkowego stopnia zaawansowania (Li 2010). Szczyt zachorowalności na raki urotelialne górnych dróg moczowych przypada na wiek 70-90 lat. Raki te ponadto dwa razy częściej występują u mężczyzn (Shariat 2011).

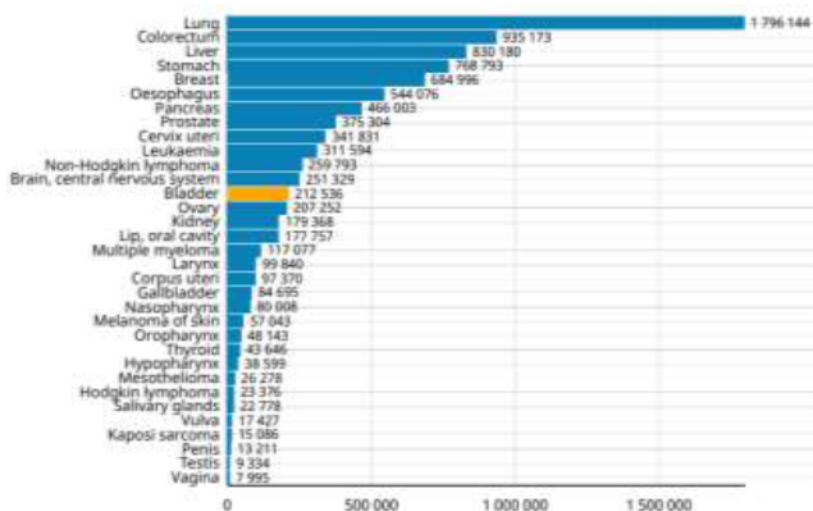
Blisko dwie trzecie pacjentów z rakiem urotelialnym ma w momencie diagnozy chorobę inwazyjną, u 15-25% chorych występują guzy pęcherza naciekające błonę mięśniową (Margulis 2009).

Na świecie rak pęcherza moczowego jest dziesiątym najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2020 r. oraz trzynastym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu - patrz Rys. 3 i Rys. 4 (GCO 2020). Najwyższe standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności w odniesieniu do raka pęcherza moczowego w 2020 r. odnotowano w Grecji (21,2), Holandii (17,2), Włoszech (16,4), Danii (16,2) oraz Belgii (16,0).

Rys. 3. Zachorowania na nowotwory na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów (GCO 2020).



Rys. 4. Zgony na nowotwory na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów (GCO 2020).



Rys. 5. Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka pęcherza na świecie w 2020 r. (GLOBOCAN 2020)

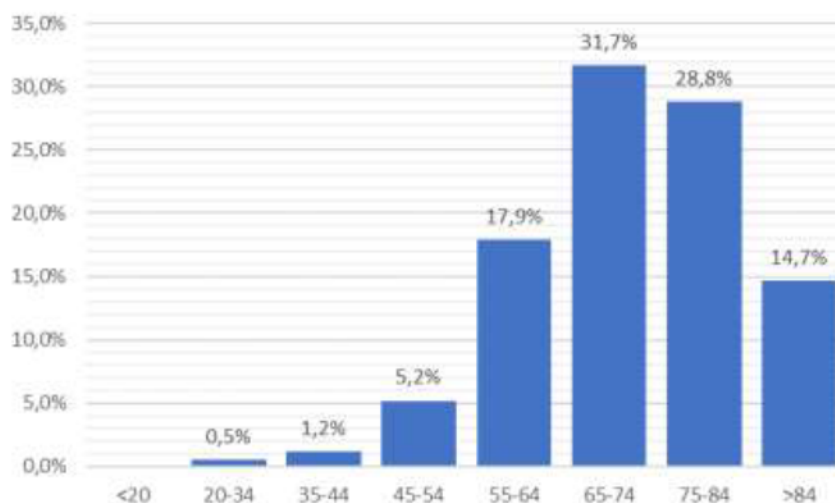


Rys. 6. Standaryzowana względem wieku umieralność na raka pęcherza w 2020 r. (GLOBOCAN 2020).



Zgodnie z danymi SEER, nowotwór pęcherza moczowego występuje najczęściej u mężczyzn w wieku 65-74 lata (tylko nieco rzadziej w wieku 75-84 lata) - mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 73 lata - patrz Rys. 7 (NIH).

Rys. 7. Wiek chorych w momencie diagnozy na raka pęcherza moczowego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH).



Uwzględniając pochodzenie etniczne oraz podział na płeć, rak pęcherza najczęściej występuje u mężczyzn rasy kaukaskiej (niełatynoskich) - patrz Tab. 8.

Tab. 8. Wskaźniki zachorowalności na raka pęcherza moczowego w podziale na płeć i pochodzenie etniczne (NIH).

	Mężczyźni	Kobiety
Rasa kaukaska (pochodzenie niełatynoskie)	38,5	9,5
Rasa afroamerykańska (pochodzenie niełatynoskie)	18,9	6,1
Azjaci/mieszkańcy Wysp Pacyfiku (pochodzenie niełatynoskie)	15,3	3,5
Indianie Amerykańscy/rdzenni mieszkańcy Alaski (pochodzenie niełatynoskie)	21,6	5,6
Latynosi/latynoski	17,6	4,8
Ogółem	32,4	8,0

Rak pęcherza w Polsce stanowi blisko 94% wszystkich raków przejściowonabłonkowych. Raki miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej są rzadkie, odpowiadają jedynie za ok. 6% raków urotelialnych (KRN Raporty).

Poniżej przedstawiono strukturę zachorowań i zgonów na poszczególne raki dróg moczowych w Polsce na przestrzeni lat 2014-2019.

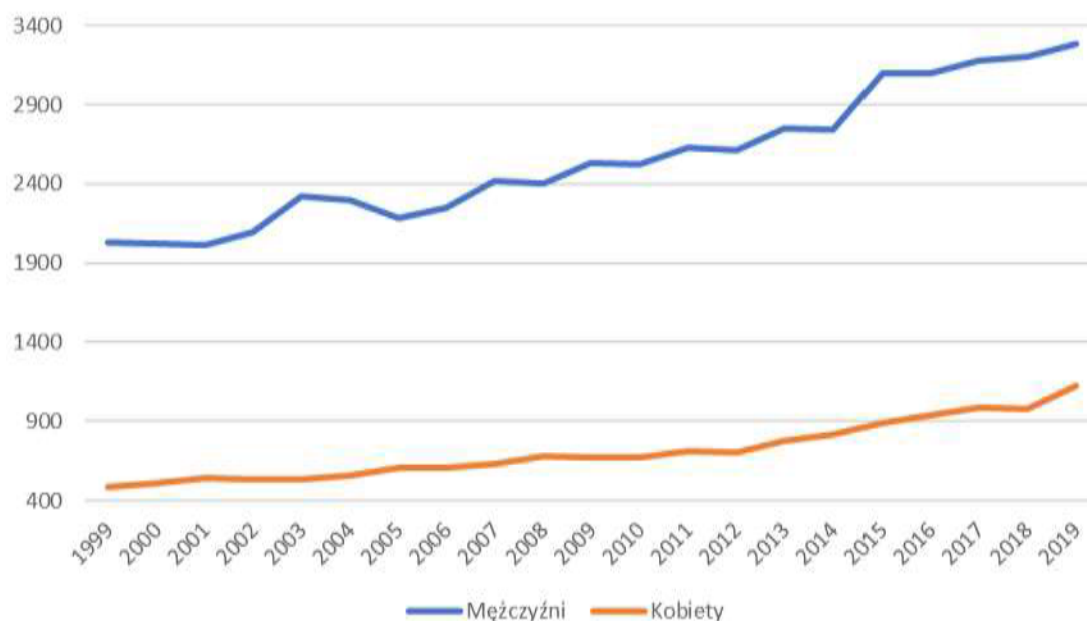
Tab. 9. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w populacji mężczyzn (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej								
2014	141	0,76	0,45	0,05	53	0,28	0,16	0,02
2015	159	0,85	0,50	0,07	75	0,40	0,22	0,03
2016	164	0,88	0,50	0,07	81	0,44	0,23	0,02
2017	164	0,88	0,48	0,06	86	0,46	0,24	0,03
2018	200	1,08	0,59	0,08	84	0,45	0,23	0,03
2019	157	0,85	0,44	0,05	101	0,54	0,26	0,03
C66 - nowotwór złośliwy moczowodu								
2014	82	0,44	0,26	0,04	31	0,17	0,09	0,01
2015	87	0,47	0,28	0,04	34	0,18	0,11	0,02
2016	80	0,43	0,23	0,03	53	0,29	0,14	0,01
2017	90	0,48	0,27	0,04	41	0,22	0,11	0,01
2018	100	0,54	0,28	0,04	47	0,25	0,12	0,01
2019	94	0,51	0,25	0,03	53	0,29	0,14	0,02
C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego								
2014	5130	27,55	15,91	1,91	2662	14,29	7,84	0,85
2015	5276	28,35	16,06	1,99	2990	16,07	8,59	0,90
2016	5413	29,12	16,03	1,95	2967	15,96	8,19	0,86
2017	5488	29,52	16,01	1,98	3056	16,44	8,23	0,83
2018	5612	30,20	15,84	1,98	3073	16,54	8,00	0,81
2019	5482	29,52	15,16	1,90	3131	16,86	7,97	0,82

Tab. 10. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w populacji kobiet (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej								
2014	105	0,53	0,23	0,03	39	0,20	0,08	0,01
2015	117	0,59	0,27	0,04	47	0,24	0,09	0,01
2016	127	0,64	0,32	0,04	64	0,32	0,12	0,02
2017	110	0,55	0,24	0,03	55	0,28	0,12	0,02
2018	140	0,71	0,30	0,04	57	0,29	0,10	0,01
2019	145	0,73	0,31	0,04	67	0,34	0,12	0,01
C66 - nowotwór złośliwy moczowodu								
2014	49	0,25	0,11	0,01	17	0,09	0,03	0,00
2015	49	0,25	0,11	0,01	24	0,12	0,04	0,00
2016	59	0,30	0,13	0,02	14	0,07	0,03	0,00
2017	56	0,28	0,11	0,01	29	0,15	0,04	0,00
2018	61	0,31	0,12	0,01	23	0,12	0,03	0,00
2019	72	0,36	0,14	0,02	36	0,18	0,06	0,01
C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego								
2014	1574	7,93	3,67	0,46	761	3,83	1,45	0,16
2015	1622	8,17	3,77	0,47	815	4,11	1,46	0,16
2016	1713	8,64	3,90	0,49	857	4,32	1,52	0,17
2017	1805	9,10	3,97	0,52	899	4,53	1,51	0,16
2018	1882	9,49	4,11	0,53	900	4,54	1,53	0,17
2019	1851	9,34	3,93	0,51	1017	5,13	1,76	0,20

Rys. 8. Liczba zachorowań na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).

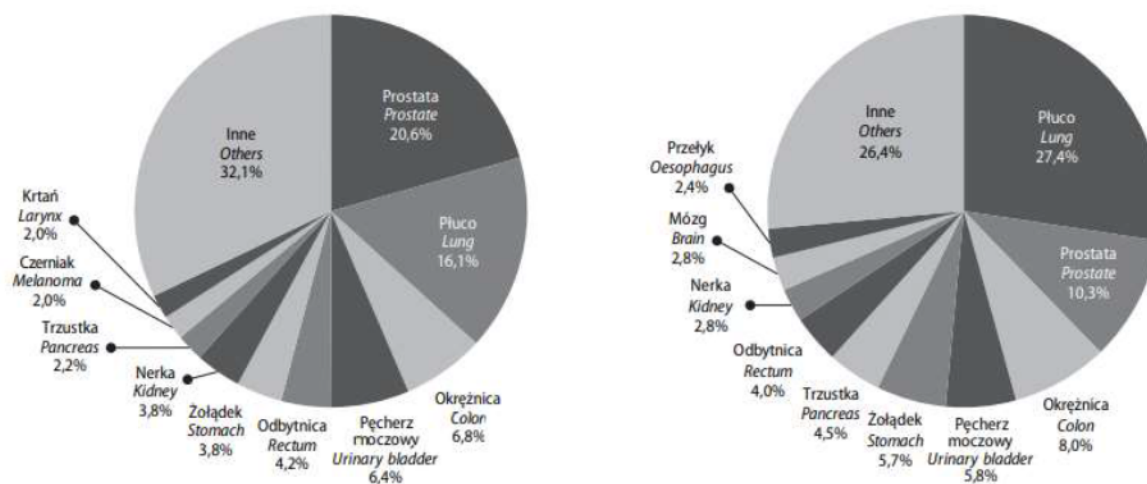


Tab. 11. Zachorowania i zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w latach 1999-2019 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Zgony	Rok	Zachorowania	Zgony
1999	4 705	2 512	2010	6 612	3 192
2000	5 085	2 538	2011	6 424	3 338
2001	4 716	2 555	2012	6 941	3 317
2002	4 957	2 628	2013	7 305	3 525
2003	5 190	2 854	2014	7 081	3 563
2004	5 331	2 853	2015	7 310	3 985
2005	5 432	2 788	2016	7 556	4 036
2006	5 283	2 855	2017	7 713	4 166
2007	5 651	3 050	2018	7 995	4 184
2008	6 072	3 080	2019	7 801	4 405
2009	6 375	3 200			

Rak pęcherza moczowego w 2019 r. był czwartym najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym (6,4%) u mężczyzn w Polsce. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (ESP2013) dla nowotworu pęcherza moczowego w 2019 roku wynosił 38/10⁵. Jest to również czwarty najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn w średnim (5% zachorowań, 4% zgonów) oraz starszym (powyżej 65. roku życia; 7% zachorowań, 7% zgonów) wieku. Generalnie wspomniany nowotwór stanowił czwartą (5,8%) najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworu złośliwego u mężczyzn. Standaryzowany współczynnik umieralności dla mężczyzn w Polsce wynosił 24/10⁵ (Didkowska 2019).

Rys. 9. Struktura zachorowań (po lewo) i zgonów (po prawo) na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w 2019 roku (Didkowska 2019).



Obciążenie chorobą

W celu pomiaru obciążenia chorobą posłużono się wskaźnikiem DALY, który definiuje się jako lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *Disability-Adjusted Life Year*). Wskaźnik ten odzwierciedla lata życia utracone na skutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku życia w zdrowiu. Wartość DALY obliczana jest jako suma utraconych lat życia z powodu przedwczesnej umieralności w populacji - YLL (ang. *Years of Life Lost*) oraz lat przeżytych w niepełnosprawności - YLD (ang. *Years lived with disability*) dla osób z daną jednostką chorobową lub jej skutkami (CEAR).

Zgodnie z danymi IHME na 2019 rok, w Polsce z powodu raka pęcherza moczowego utracono 89 631 lat życia w zdrowiu (DALY), 4 330 lat przeżytych w niepełnosprawności (YLD) oraz 85 302 lat życia z powodu przedwczesnej umieralności (YLL). Wartości YLL, YLD i DALY, związane z rakiem pęcherza moczowego w Polsce w 2019 r. zestawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Obciążenie rakiem pęcherza moczowego w Polsce (dane na 2019 r.) (IHME 2019).

	DALY	YLL	YLD
liczba	89 631,38	85 301,63	4 329,75
wskaźnik (na 100 000 osób)	233,21	221,94	11,27
roczny przyrost (1990-2019)	1,89%	1,82%	3,69%

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

W poniższych podrozdziałach przedstawiono aktualne postępowanie medyczne w zależności od umiejscowienia nowotworu.

2.1.6.1 Rak pęcherza moczowego

Leczenie raka pęcherza moczowego jest wieloetapowe i różni się w zależności od postaci RPM (Drewna 2018):

- W przypadku NMIBC stosuje się zabieg przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego (ang. *transurethral resection of the bladder tumour*, TURBT) z/bez uzupełniającej, dopęcherzowej, chemio- i/lub immunoterapii (BCG-terapii);
- W przypadku MIBC i wybranych przypadkach NMIBC (niekorzystne cechy onkologiczne i bardzo wysokie ryzyko progresji zwłaszcza w przypadku nawrotu lub niepowodzenia po leczeniu miejscowym, PTOK/PTU 2022) - stosowana jest chemioterapia neoadjuwantowa, leczenie radykalne z chemioterapią adjuwantową lub bez. Po usunięciu pęcherza moczowego wykonuje się rekonstrukcję dróg moczowych.

Jeśli zaawansowanie nowotworu jest znaczne, należy wybrać metodę prostą, aby ograniczyć ryzyko powikłań związanych z nadpęcherzowym odprowadzeniem moczu z wykorzystaniem fragmentu przewodu pokarmowego. U chorych w dobrym stanie ogólnym, u których można spodziewać się zadowalających onkologicznych wyników odległych po RC, należy rozważyć wytworzenie ortotopowego pęcherza jelitowego lub kontynentnego (szczelnego) zbiornika na mocz z zewnętrzną przetoką moczową, przez którą zbiornik opróżniany jest okresowo przez chorego metodą samocewnikowania. Do rekonstrukcji układu moczowego wykorzystuje się różne fragmenty przewodu pokarmowego, w tym żołądek, jelito kręte, okrężnicę i wyrostek robaczkowy (PTOK/PTU 2022).

Szczegółowe postępowanie w przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową

Poniżej przedstawiono szczegółowe postępowanie w przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022) opracowanych na podstawie Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2021 roku dotyczących raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę (MIBC).

Radykalne wycięcie pęcherza

Stwierdzenie MIBC w stopniu T2-T4a, N0-Nx, M0 jest wskazaniem z wyboru do zastosowania leczenia radykalnego. Zasadniczym sposobem w tym względzie jest radykalna cystektomia. Tak zwana cystektomia ratująca lub RC o charakterze sanitarnym (paliatywna) jest uzasadniona u chorych po niepowodzeniu leczenia zmierzającego do oszczędzenia pęcherza moczowego i/lub u chorych z masywnym krwiomoczem, silnym bólem oraz nowotworowymi przetokami pęcherzowymi. W dążeniu do ograniczenia inwazyjności RC, wprowadza się ostatnio wykonywanie tej operacji metodą laparoskopową (ang. *laparoscopic radical cystectomy*, LRC), a także laparoskopową z asystą robota.

Dla zwiększenia onkologicznej skuteczności RC stosuje się przed nią neoadjuwantową, wielolekową chemioterapię systemową (szczegółowo opisana poniżej).

Alternatywą dla RC, przeznaczoną wyłącznie dla odpowiednio dobranych chorych na MIBC, jest skomplikowane leczenie wielodyscyplinarne, którego celem jest oszczędzenie pęcherza (ang. *bladder sparing multimodal therapy*). Istnieją ściśle zdefiniowane kryteria dopuszczające do takiego postępowania (pierwotny, pojedynczy guz średnicy <3 cm o zaawansowaniu miejscowym T <3 i stopniu złośliwości histologicznej <G3, położony poza obrębem trójkąta pęcherzowego i oddalony od ujść moczowodowych). Leczenie oszczędzające pęcherz polega na stosowaniu kolejno kilku różnych metod.

Stan ogólny chorego i przewidywana długość życia wywierają istotny wpływ na wybór postępowania, a także na wybór rodzaju odprowadzenia moczu po RC. Poleca się bezwzględny wybór RC dla chorych w dobrym stanie ogólnym i spodziewaną długością życia wyższą niż chorych ze znamieną wielochorobowością. Wykazano ścisłą zależność pomiędzy wielochorobowością, a niekorzystnymi wynikami onkologicznym i długością przeżycia chorych na raka pęcherza moczowego. W prognozowaniu odległych wyników leczenia poleca się niezależną ocenę stanu ogólnego chorego weryfikacją obecności chorób współistniejących.

Klasyczna RC u mężczyzn polega na całkowitym wycięciu pęcherza wraz z gruczołem krokowym i pęcherzykami nasiennymi. Wskazania do wycięcia całej cewki moczowej w ramach RC występują, jeśli badanie mikroskopowe wycinków pobranych z cewki moczowej w odcinku sterzowym podczas TURBT wykazało zajęcie zrębu gruczołu krokowego przez nowotwór. Znaczenie rozstrzygające w tym względzie ma śródoperacyjne badanie mikroskopowe wycinka pobranego z kikuta cewki po odcięciu od niej sterca. Potwierdzenie obecności raka w obrębie kikuta zmusza do wycięcia cewki moczowej.

Klasyczna RC u kobiet polega na całkowitym wycięciu pęcherza wraz z całą cewką moczową oraz przednią ścianą pochwy, macicą i przydatkami. U kobiet młodych, poniżej 50. roku życia, istnieje niekiedy możliwość zachowania co najmniej jednego jajnika, a nawet macicy i całej pochwy. Należy jednak podkreślić, że kobiety poddane RC są zwykle w wieku powyżej 50 lat, wobec tego uzasadnienie do zachowania u nich narządu rodowego jest ograniczone. Cewkę moczową można zachować u wybranych kobiet, u których przewiduje się zastąpienie usuniętego pęcherza wytworzonym operacyjnie zastępczym pęcherzem jelitowym, jeśli rak prezentujący odpowiednio korzystne cechy onkologiczne (pojedynczy guz cT2 w stopniu złośliwości nie przekraczającym G2) nie jest umiejscowiony w obrębie szyi pęcherza ani trójkąta pęcherza.

Radioterapia

Alternatywą dla chorych z medycznymi przeciwwskazaniami do cystektomii lub nieakceptujących spadku jakości życia po cystektomii jest leczenie trójmodalne (ang. *trimodality therapy*, TMT,) obejmujące resekcję przezcewkową guza pęcherza, radioterapię i chemioterapię. TMT jest rekomendowane jako alternatywa radykalnej cystektomii w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych z pojedynczym guzem w stopniu <T3, mniejszym niż 3 cm, pozwalającym na wykonanie maksymalnie doszczętnej resekcji, bez współistnienia rozległej komponenty raka in situ, bez wodonercza i z prawidłową funkcją nerek pozwalającą na leczenie systemowe oraz z odpowiednią pojemnością i funkcją pęcherza moczowego.

Samodzielna radioterapia MIBC jest obecnie stosowana bardzo rzadko jedynie u chorych, którzy ze względów medycznych nie kwalifikują się do TMT lub odmawiają leczenia systemowego. Techniki, obszary napromieniania i dawki promieniowania są identyczne jak w przypadku chemio-radioterapii jednoetapowej. Wyniki samodzielnej radioterapii są jednak znacznie gorsze niż cystektomii lub TMT, a 5-letnie przeżycia całkowite nie przekraczają 35%.

Pomimo, iż brak jednoznacznych dowodów z badań randomizowanych na poprawę przeżycia, uzupełniającą radioterapię należy rozważyć u chorych z loko-regionalnie zaawansowanym rakiem urotelialnym pęcherza pT3-T4 pN0-2. Chorzy z tej grupy, u których dodatkowo występują dodatnie marginesy operacyjne, mają szczególnie wysokie ryzyko niepowodzeń w obrębie miednicy wynoszące 40-45%. Zalecane dawki promieniowania na łożę po cystektomii i regionalny układ chłonny wynoszą 45-50,4 Gy, w 25-28 frakcjach. Na obszar niedoszczędności i nacieków pozawęzłowych należy podwyższyć dawkę do 54-60 Gy, o ile nie zostaną przekroczone dawki tolerancji w pobliskich tkankach zdrowych. U chorych, którzy przed cystektomią nie otrzymali indukcyjnej chemioterapii, można rozważyć skojarzenie radioterapii z sekwencyjną chemioterapią.

Radioterapia paliatywna jest skuteczną metodą kontroli objawów wywołanych progresją miejscową lub rozsiewem raka pęcherza moczowego. Pozwala na opanowanie lub zmniejszenie krwawienia, zaburzeń w oddawaniu moczu, bólu spowodowanego naciekaniem splotów nerwowych lub kości. Stosowane dawki całkowite i sposoby frakcjonowania są uzależnione przede wszystkim od stopnia sprawności chorych, objętości napromienianych tkanek i lokalizacji przerzutów.

Chemioterapia neoadjuwantowa w nowotworach urotelialnych

W leczeniu raka urotelialnego naciekającego warstwę mięśniową pęcherza moczowego podstawowym sposobem postępowania pozostaje radykalna cystektomia z limfadenektomią. Mimo rozległości i okaleczającego charakteru daje szansę na trwałe wyleczenie - tym mniejsze, im bardziej zaawansowany charakter ma proces nowotworowy. W przypadku stwierdzenia w preparacie pooperacyjnym braku obecności utkania nowotworowego szanse na pięcio- i dziesięcioletnie przeżycie wolne od choroby nowotworowej wynoszą odpowiednio 92% i 86%, a w przypadku stwierdzenia wyłącznie utkania raka in situ szanse te wynoszą odpowiednio 79% i 74%. W przypadku cystektomii z guzem naciekającym warstwę mięśniową, jednak bez naciekania tkanek okołopęcherzowych, odsetki przeżyć wolnych od progresji to odpowiednio 89% i 87%, zaś w przypadku wyłącznie mikroskopowo stwierdzanych nacieków w tkankach okołopęcherzowych (cecha pT3a) odsetki te zmniejszają się do 78% i 76%. W przypadku makroskopowego naciekania tkanek okołopęcherzowych (cecha pT3b) odsetki te spadają do 62% i 61%, a w przypadku naciekania narządów sąsiednich (cecha pT4) wynoszą 50% i 45%. U ponad 23% chorych stwierdza się zajęcie węzłów chłonnych usuniętych w trakcie zabiegu, co wyraźnie pogarsza rokowanie. W tej grupie chorych odsetki pięcio- i dziesięcioletnich przeżyć wolnych od progresji wynoszą odpowiednio 35% i 34%. Istnieje zatem uzasadnienie dążenia do poprawienia tych wyników leczeniem okołooperacyjnym.

W przypadku przerzutowego raka urotelialnego wywodzącego się z dróg moczowych efektywnym postępowaniem jest zastosowanie paliatywnego leczenia systemowego opartego o schematy czterolekowy (M-VAC: złożony z cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny) oraz dwulekowy złożony z cisplatyny i gemcytabiny (GP). Celem leczenia przedoperacyjnego jest zarówno doprowadzenie do regresji guza, co powinno przełożyć się na ułatwienie zabiegu RC, jak i wczesna eliminacja mikroprzerzutów, które mogłyby odpowiadać za wznowę procesu nowotworowego. Eliminacja mikroprzerzutów stanowi silną przesłankę do leczenia przedoperacyjnego, gdyż główną przyczyną niepowodzenia po RC jest uogólnienie procesu nowotworowego.

Aktualnie standardem postępowania przedoperacyjnego u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego z naciekaniem mięśniówki (\geq cT2) jest zastosowanie chemioterapii wielolekowej z tzw. zagęszczeniem dawki (schemat ddMVAC, aaMVAC, ddGC).

Leczenie uzupełniające nowotworów urotelialnych pęcherza moczowego

Inwazyjne urotelialne raki pęcherza moczowego oraz dróg moczowych przed podjęciem decyzji terapeutycznej wymagają pełnej diagnostyki obrazowej, ze względu na wysokie ryzyko choroby systemowej. Mimo potencjalnej możliwości wyleczenia, związanej z radykalną cystektomią/cystoprostatektomią, 5-letnie przeżycia w grupie chorych z pT3-pT4 pN+ M0 wynoszą około 50-60%. W przypadku raka pęcherza moczowego o zaawansowaniu regionalnym wszystkim chorym kwalifikującym się do systemowej chemioterapii zawierającej cisplatynę powinno się zaproponować leczenie neoadjuwantowe. Jeśli jednak nie było ono zastosowane, po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii można rozważyć adjuwantową chemioterapię w oparciu o patomorfologiczne czynniki ryzyka, takie jak: zaawansowanie miejscowego pT3/4 i/lub zajęcie węzłów chłonnych (pN+) przy wykluczeniu rozsiewu odległego (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy).

Od wielu lat toczy się debata dotycząca przesłanek dla rekomendowania adjuwantowej chemioterapii. Dane z randomizowanych badań klinicznych ukończonych przedwcześnie,

głównie z powodu niskiej rekrutacji, przyniosły nieadekwatne dowody na rutynowe stosowanie adjuwantowej chemioterapii.

Przesłanki do rekomendowania pooperacyjnej chemioterapii oparte są na patologicznym stopniowaniu choroby w przeciwieństwie do klinicznego, mniej precyzyjnego, wykorzystywanego przy kwalifikacji do chemioterapii neoadjuwantowej. Kolejnym argumentem przemawiającym za pooperacyjną chemioterapią jest brak opóźnienia w przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego - niewątpliwie kluczowego dla ostatecznego wyniku leczenia, zwłaszcza w przypadku ograniczonej skuteczności lub nietolerancji przedoperacyjnej chemioterapii. Wadami chemioterapii pooperacyjnej pozostają: opóźnienie rozpoczęcia leczenia systemowego ukierunkowanego na chorobę mikroprzerezutową, często zdecydowanie gorsza tolerancja oraz niemożność oceny efektu leczenia.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami do chemioterapii adjuwantowej z cisplatyną kwalifikują się chorzy z zaawansowaniem \geq pT3 i/lub pN1, którzy powinni ją rozpocząć optymalnie w okresie do 90 dni od zabiegu operacyjnego; rekomenduje się 3-4 cykle chemioterapii. W stosowanych programach chemioterapii uzupełniającej cisplatyna nie powinna być zastępowana karboplatyną, a jeśli chory nie kwalifikuje się do chemioterapii z cisplatyną, to żadna inna chemioterapia nie jest rekomendowana. U chorych kwalifikujących się do chemioterapii systemowej z cisplatyną najczęściej rekomenduje się schemat PG (cisplatyna z gemcytabiną) oraz ddMVAC (zintensyfikowana wersja standardowego MVAC).

Na podstawie aktualnych danych nie można jednoznacznie powiedzieć, czy natychmiastowa adjuwantowa chemioterapia w porównaniu do chemioterapii stosowanej w momencie nawrotu jest lepsza, gdyż oba sposoby wskazują na podobne wyniki w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Chorzy powinni być informowani o potencjalnych opcjach okołoperacyjnej chemioterapii, z zaznaczeniem ograniczonych danych w kontekście chemioterapii adjuwantowej.

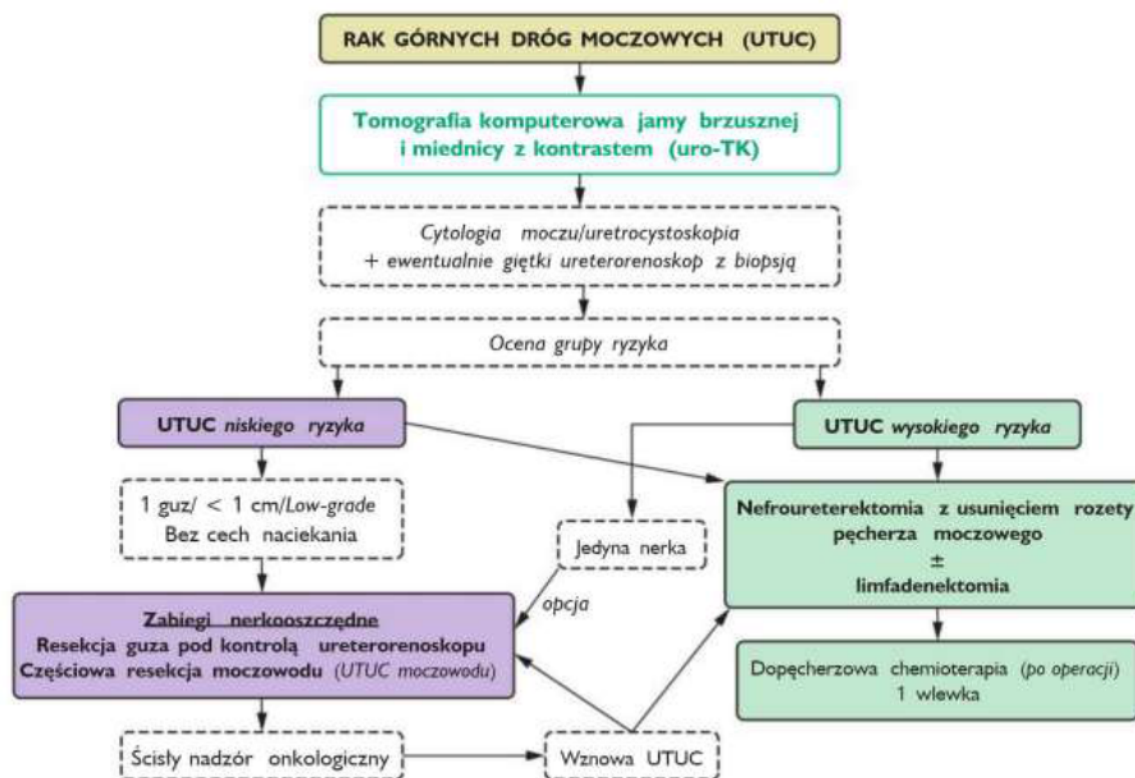
Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych znajduje zastosowanie w leczeniu paliatywnym chorych na zaawansowane raki urotelialne, dając szansę na poprawę rokowania oraz lepszą tolerancję leczenia. Przeprowadzono kilka badań III fazy nad rolą monoterapii atezolizumabem, niwolumabem, pembrolizumabem, jako leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii. Na obecnym etapie wg wytycznych PTOK i PTU 2022 adjuwantowa immunoterapia u chorych na raki urotelialne nie jest rekomendowana. Wytyczne PTOK i PTU 2022 bazują jednak na wstępnych wynikach badania CheckMate 274 opublikowanych na kongresie ASCO w 2021 roku (na etapie sporządzania wytycznych oczekiwane były pełne wyniki badania). **Należy zaznaczyć, że aktualnie dostępne są wyniki badania CheckMate 274 opublikowane w publikacjach pełnotekstowych, na podstawie których niwolumab został zarejestrowany przez EMA w analizowanym wskazaniu. Najnowsze wytyczne zagraniczne (EAU MIBC 2022, EAU UTUC 2022, EAU UC 2022, NCCN 2022) zalecają stosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego.**

2.1.6.2 Rak urotelialny górnych dróg moczowych (UTUC)

Leczenie raka urotelialnego górnych dróg moczowych zależy od stopnia zaawansowania klinicznego i grupy ryzyka UTUC. Większość wykrywanych UTUC jest wskazaniem do leczenia radykalnego polegającego na wycięciu nerki z usunięciem całego moczowodu i ujścia

pęcherzowego moczowodu (tzw. rozeta pęcherza moczowego) oraz ewentualną limfadenektomią w przypadku postaci naciekowych UTUC. W wybranych przypadkach stosuje się techniki oszczędzające nerkę: lokalne, wycięcie (elektroresekcja lub ablacja laserowa zmiany z dostępu endoskopowego) lub laparoskopowe wycięcie odcinka moczowodu (Rys. 10). W leczeniu adjuwantowym stosuje się chemioterapię opartą o cisplatynę (Drewa 2018).

Rys. 10. Schemat postępowania w raku górnych dróg moczowych (Drewa 2018).



2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego:

- wytyczne polskie:
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022) - aktualizacja wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 r. (PTOK 2013);
- wytyczne zagraniczne:
 - *European Association of Urology*, dotyczące leczenia raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową (EAU MIBC 2022), raka urotelialnego górnych dróg moczowych (EAU UTUC 2022) oraz raka urotelialnego z 2022 r. (EAU UC 2022);
 - *European Society for Medical Oncology* z 2022 r. (ESMO 2022);

- *National Comprehensive Cancer Network* z 2022 r. (NCCN 2022);
- *National Institute for Health and Care Excellence* z 2015 r. (NICE 2015);
- *National Cancer Institute* z 2022 r. (NCI BC 2022);
- *American Urological Association/ American Society of Clinical Oncology/ American Society for Radiation Oncology/ Society of Urologic Oncology* z 2017 r. (AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2017);
- *Canadian Urological Association* z 2019 r. (CUA 2019).

Najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022) dotyczące leczenia uzupełniającego raka urotelialnego pęcherza moczowego rekomendują adjuwantową chemioterapię systemową opartą o cisplatynę u chorych po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli pacjenci nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii (wg wytycznych polskich aktualnie standardem postępowania przedoperacyjnego u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego z naciekaniem mięśniówki jest zastosowanie chemioterapii wielolekowej). Według większości zidentyfikowanych wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową stosowanie chemioterapii adjuwantowej zalecane jest u wybranych pacjentów z cechą pT3/4 i/lub pN+, jeśli nie zastosowano terapii neoadjuwantowej (EAU MIBC 2022, NCCN 2022, NICE 2015, AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2017, CUA 2019). W przypadku raka górnych dróg moczowych zalecana jest natomiast systemowa chemioterapia oparta na cisplatynie (EAU UC 2022, NCCN 2022). **Należy jednak zaznaczyć, że nie ma wystarczających badań klinicznych potwierdzających skuteczność chemioterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego (PTOK/PTU 2022).**

W wytycznych europejskich dotyczących leczenia uzupełniającego raka pęcherza naciekającego błonę mięśniową zalecane jest rozważenie wdrożenia terapii **niwolumabem** u chorych z cechą pT3/4 i/lub N+, u których nie stosowano chemioterapii opartej o cisplatynę (EAU MIBC 2022). Taki sam zapis z podkreśleniem rekomendacji terapii niwolumabem znajduje się w wytycznych **NCCN 2022**. Dodatkowo we wspomnianych wytycznych, autorzy zalecają rozważenie podania niwolumabu u chorych, którzy stosowali uprzednio terapię neoadjuwantową opartą o platynę i u których guz wykazuje cechę ypT2-ypT4a lub ypN+ (NCCN 2022). U chorych z cechą T3, T4 lub N+, którzy stosowali terapię neoadjuwantową opartą na platynie należy rozważyć podanie niwolumabu ± radioterapii (NCCN 2022). Dodatkowo stosowanie niwolumabu jest rekomendowane w wybranych przypadkach raka miedniczki nerkowej i moczowodu (NCCN 2022). Ponadto w niektórych wytycznych jest informacja o tym, że zidentyfikowano badanie RCT, porównujące stosowanie niwolumabu z placebo w leczeniu raka pęcherza moczowego lub raka górnych dróg moczowych, którego wyniki wydają się być obiecujące (NCI BC 2022, EAU UTUC 2022, ESMO 2022).

Tab. 13. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (głównie raka pęcherza moczowego).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTOK/PTU 2022)	<p>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r., dotyczące leczenia uzupełniającego raka urotelialnego pęcherza moczowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. rekomenduje się adjuwantową chemioterapię systemową opartą o cisplatynę chorym po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli nie podano neoadjuwantowej chemioterapii; 2. zastosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej o cisplatynę nie poprawia znamienne rokowania chorych w porównaniu do zastosowania tej samej chemioterapii w momencie nawrotu choroby; 3. rekomenduje się udział w badaniach klinicznych nad rolą okołooperacyjnej terapii systemowej. <p>Wytyczne wskazują jednak, że na podstawie aktualnych danych nie można jednoznacznie powiedzieć, czy natychmiastowa adjuwantowa chemioterapia w porównaniu do chemioterapii stosowanej w momencie nawrotu jest lepsza, gdyż oba sposoby wskazują na podobne wyniki w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Chorzy powinni być informowani o potencjalnych opcjach okołooperacyjnej chemioterapii, z zaznaczeniem ograniczonych danych w kontekście chemioterapii adjuwantowej.</p> <p>Wytyczne PTOK/PTU 2022 wskazują, że przeprowadzone zostało przeprowadzone badanie III fazy nad rolą monoterapii niwolumabem jako leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii. Wstępne wyniki badania CheckMate 274 nad rocznym leczeniem uzupełniającym niwolumabem u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu raka urotelialnego dróg moczowych, opublikowane na kongresie ASCO GU w 2021 roku wskazały na istotną poprawę DFS; mediana wyniosła 21 vs. 10,9 miesięcy, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. W badaniu uczestniczyło 709 chorych. Oczekiwane są jednak pełne wyniki badania. Na obecnym etapie adjuwantowa immunoterapia u chorych na raki urotelialne nie jest rekomendowana.</p>
Wytyczne zagraniczne	
EAU MIBC 2022, EAU UTUC 2022, EAU UC 2022	<p><u>Rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową</u></p> <p>Według wytycznych EAU 2022 w terapii uzupełniającej raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową u chorych wysokiego ryzyka (z cechą pT3/4 i/lub pN+) zalecane jest stosowanie terapii kombinowanej, opartej na cisplatynie, o ile nie zastosowano wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej (siła rekomendacji: silna).</p> <p>Zalecane jest rozważenie immunoterapii niwolumabem u wybranych pacjentów z cechą pT3/4 i/lub pN+, którzy nie mogli być leczeni chemioterapią opartą na cisplatynie bądź ją odrzucili (siła rekomendacji: słaba).</p> <p><u>Rak górnych dróg moczowych</u></p> <p>Zgodnie z treścią wytycznych EAU 2022, w leczeniu nieprzerzutowego raka górnych dróg moczowych wysokiego ryzyka zalecana jest systemowa chemioterapia uzupełniająca oparta o platynę (siła rekomendacji: silna).</p> <p>We wspomnianych wytycznych znajduje się także informacja o tym, że u chorych z grupy wysokiego ryzyka z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, którzy przeszli zabieg doszczętny, uzupełniające podawanie niwolumabu przedłuża przeżycie wolne od choroby (w porównaniu z placebo). Konieczne są jednak dalsze badania w celu lepszego zrozumienia działania niwolumabu podawanego w tych schemacie.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>W wytycznych EAU znajduje się również informacja o tym, że w jednym z badań randomizowanych podczas stosowania chemioterapii adjuwantowej opartej o kombinację gemcytabina-platyna (rozpoczynanej 90 dni po radykalnej nefrourektomii), wykazano znaczące korzyści w zakresie DFS u chorych z cechą pT2-pT4 lub LN-pozytywną (wszystkie pT, N1-3) M0. Jest również informacja, że głównym ograniczeniem stosowania terapii uzupełniającej w zaawansowanym raku górnych dróg moczowych jest ograniczona zdolność dostarczenia pełnej dawki terapeutycznej schematu opartego o cisplatinę po RNU z uwagi na to, że procedura RNU wpływa na funkcjonowanie nerek.</p>
<p>ESMO 2022</p>	<p><u>Rak pęcherza moczowego</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi ESMO 2022, u chorych z miejscowym/miejscowo-regionalnym rakiem pęcherza naciekającym błonę mięśniową, leczonych wcześniej chemioterapią neoadjuwantową, nie zaobserwowano istotnego wpływu stosowania terapii adjuwantowej (chemioterapii lub radioterapii). Nie zidentyfikowano też jednoznacznych i opublikowanych dowodów, potwierdzających skuteczność stosowania chemioterapii adjuwantowej, opartej na cisplatinie, u chorych którzy nie przyjmowali terapii neoadjuwantowej [II, B].</p> <p>Nie rekomenduje się stosowania chemioterapii adjuwantowej, u chorych którzy wykazują przeciwwskazania do terapii cisplatiną [I, D].</p> <p>Nie zalecane jest stosowanie atezolizumabu w leczeniu uzupełniającym.</p> <p>Wyniki dotyczące stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu adjuwantowym raka urotelialnego są niespójne [I, A], z tego względu przed wydaniem ostatecznej rekomendacji niezbędne jest wykazanie korzyści w zakresie przeżycia całkowitego [I, D].</p> <p><u>Rak górnych dróg moczowych</u></p> <p>Według wytycznych ESMO 2022, dotyczących leczenia raka górnych dróg moczowych, terapia systemowa adjuwantową powinna być tożsama z systemową terapią raka pęcherza moczowego [IV, B], tzn. powinna opierać się o chemioterapię złożoną z cisplatiną. Istnieją dowody potwierdzające jej wymierne korzyści m.in. w zakresie OS w leczeniu urotelialnego raka pęcherza moczowego [II, C].</p> <p>Stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów końcowych w leczeniu raka górnych dróg moczowych jest kwestią sporną, ponieważ pacjenci z rakiem górnych dróg moczowych, leczeni niwolumabem i włączeni do badania CheckMate 274 wydawali się osiągnąć mniejsze korzyści kliniczne w porównaniu do chorych z rakiem pęcherza moczowego, a dodatkowo wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w tej populacji chorych są niedostępne. Z tego względu aktualnie stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów końcowych w tym wskazaniu nie jest rekomendowane.</p>
<p>NCCN 2022</p>	<p><u>Rak pęcherza moczowego</u></p> <p>W wytycznych NCCN 2022, dotyczących uzupełniającego leczenia raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową, w sytuacji kiedy nie stosowano leczenia neoadjuwantowego opartego o cisplatinę oraz chorzy wykazują cechę guza pT3, pT4a lub pN+, zalecane jest rozważenie terapii niwolumabem lub chemioterapii opartej o cisplatinę (preferowane; kategoria 2A).</p> <p>Jeśli stosowano chemioterapię neoadjuwantową opartą o cisplatinę i guz wykazuje cechę ypT2-ypT4a lub ypN+ należy rozważyć podanie niwolumabu* (kategoria 2A).</p> <p>Zalecane jest rozważenie adjuwantowej radioterapii u wybranych pacjentów (wykazujących cechę T3-4, obecność tkanki guza w węzłach chłonnych lub marginesach chirurgicznych; kategoria 2B).</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Według zapisów dotyczących systemowej terapii uzupełniającej w leczeniu raka pęcherza, u chorych nieleczonych wcześniej neoadjuwantową terapią opartą o platynę (z cechą pT3, pT4a, pN+) preferowanym schematem jest DDMVAC z czynnikiem wzrostu (3-6 cykli; kategoria 2A). Inne rekomendowane terapie to niwolumab lub gemcytabina i cisplatyna (4 cykle; kategoria 2A). U chorych, stosujących uprzednio terapię neoadjuwantową opartą o platynę i wykazujących cechę ypT2-ypT4a lub ypN+, rekomendowane jest stosowanie niwolumabu (kategoria 2A).</p> <p><u>Rak miedniczki nerkowej i moczowodu</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi NCCN 2022, odnoszącymi się do uzupełniającej terapii urotelialnego raka miedniczki nerkowej i moczowodu, u chorych z cechą pT2, pT3, pT4, pN+, którzy nie stosowali uprzednio terapii neoadjuwantowej, zalecane jest rozważenie wdrożenia niwolumabu (kategoria 2B) lub chemioterapii opartej o platynę (kategoria 2A). Jeśli wcześniej stosowano terapię neoadjuwantową opartą o platynę, należy rozważyć podanie niwolumabu* ± radioterapii (u chorych wykazujących cechę T3, T4 lub N+; kategoria 2A).</p> <p>U chorych z cechą pT0, pT1 niezalecana jest terapia uzupełniająca (kategoria 2A).</p>
NICE 2015	Zgodnie z wytycznymi NICE 2015, dotyczącymi leczenia uzupełniającego urotelialnego raka pęcherza naciekającego błonę mięśniową, zalecane jest stosowanie chemioterapii opartej o platynę (w przypadku chorych, u których niemożliwe było zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej).
NCI BC 2022	Leczenie uzupełniające raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową, zgodnie z zaleceniami <i>National Cancer Institute</i> należy zastosować u chorych ze stopniem zaawansowania nowotworu II lub III (patrz Tab. 6) po radykalnej cystektomii. W takim przypadku rekomendowane jest stosowanie chemioterapii lub immunoterapii. Zidentyfikowano badanie RCT, dowodzące korzyści wynikających ze stosowania niwolumabu w porównaniu do placebo.
AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2017	Zgodnie z wytycznymi <i>American Urological Association (AUA)/ American Society of Clinical Oncology (ASCO)/ American Society for Radiation Oncology (ASTRO)/ Society of Urologic Oncology (SUO)</i> u chorych z rakiem pęcherza naciekającym błonę mięśniową w leczeniu uzupełniającym należy zaproponować chemioterapię opartą na cisplatynie, o ile nie zastosowano wcześniejszej terapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie oraz jeśli podczas cystektomii stwierdzono, że choroba nie jest ograniczona do wyjściowego narządu (pT3/T4 i/lub N+; rekomendacja umiarkowana; poziom dowodów: stopień C).
CUA 2019	Według wytycznych <i>Canadian Urological Association</i> , dotyczących leczenia raka pęcherza naciekającego błonę mięśniową, u chorych z guzem pT3/T4 i/lub N+ którzy nie otrzymywali chemioterapii neoadjuwantowej przed cystektomią, zalecane jest zaproponowanie wdrożenia chemioterapii uzupełniającej opartej na cisplatynie (GC, MVAC lub dd-MVAC; LE 2, silna rekomendacja).

DDMVAC - terapia „gęstą dawką” metotreksatu, winblastyny, doksorubicyny i cisplatyny (ang. *dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin*); DFS - przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*); GC - gemcytabina, cisplatyna; M-VAC - metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna; OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); RNU - radykalna nefroureterektomia.; * Opcja najodpowiedniejsza dla pacjentów, którzy cenią sobie możliwość opóźnienia, nawet jeśli szansa na wyleczenie nie uległa poprawie i dla których ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było akceptowalne.

Wytyczne ESMO 2022:

I - Dowody pochodzące z co najmniej jednego, dużego randomizowanego, kontrolowanego badania, charakteryzującego się dobrą jakością metodologiczną (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy przeprowadzonej na podstawie poprawnie przeprowadzonych badań bez heterogeniczności;

II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności;

A - Mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja;

B - Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie rekomendowane;

C - Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub innych negatywnych aspektów (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie;

D- Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dotyczące niekorzystnych wyników, na ogół niezalecane.

Wytyczne NCCN 2022:

2A - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;

2B - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, ogólna opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2017:

rekomendacja umiarkowana; poziom dowodów: stopień C - zalecenie może być stosowane do większości pacjentów w większości przypadków.

Wytyczne CUA 2019:

LE 2 - poziom dowodów - rekomendacja oparta na RCT (niskiej jakości) lub badaniach obserwacyjnych, których efekty są na tyle „duże”, iż jest mało prawdopodobne aby były następstwem błędu.

2.2 Wybór populacji docelowej

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki, niedrobnokomórkowego raka płuc, odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, czerniaka skóry lub błon śluzowych oraz zaawansowanego raka przetyku w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Lek dostępny w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji. Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) stosowane jest po chirurgicznym wycięciu zmiany, w tym przypadku po radykalnej resekcji MIUC.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na raka pęcherza moczowego, raka miedniczki nerkowej i raka moczowodu¹ (ICD-10: C65-67) w latach 1999-2019 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na

¹ W badaniu klinicznym CheckMate 274, na podstawie którego zarejestrowano niwolumab w analizowanym wskazaniu, uwzględniono chorych z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu.

brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Tab. 14. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego, rakiem miedniczki nerkowej i rakiem moczowodu (ICD-10: C65-67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.

Rok	Liczba chorych	Uwagi
1999	4 705	Dane KRN
2000	5 085	
2001	4 716	
2002	4 957	
2003	5 190	
2004	5 331	
2005	5 432	
2006	5 283	
2007	5 651	
2008	6 072	
2009	6 375	
2010	6 612	
2011	6 424	
2012	6 941	
2013	7 305	
2014	7 081	
2015	7 310	
2016	7 556	
2017	7 713	
2018	7 995	
2019	7 801	
2020	8 197	Prognoza
2021	8 373	
2022	8 549	
2023	8 724	
2024	8 900	
2025	9 076	

Prognozowaną liczbę chorych z rakiem pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i moczowodu (ICD-10: C65-67) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 8 900 i 9 076.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji

Szczegółowe dane dotyczące niwolumabu przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu.

Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) (Opdivo ChPL).

Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, 10 mg/ml Produkt Opdivo dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach*: <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol. 4 ml, 05909991220501, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/001; • 1 fiol. 10 ml, 05909991220518, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/002; • 1 fiol. 24 ml, 08027950800100, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/003.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC17.
Substancja czynna	niwolumab
Wskazanie rejestracyjne dotyczące leczenia uzupełniającego raka urotelialnego	Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.
Wnioskowane wskazanie	Niwolumab w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.
Dawkowanie	Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. <u>Ocena ekspresji</u> Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia niwolumabem na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową wynosi 240 mg co 2 tygodnie podane dożylnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie podane dożylnie w ciągu 60 minut.

Sposób podawania	<p>Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm.</p> <p>Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAB), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>

*wniosek refundacyjny dla niwolumabu obejmuje dwie dawki produktu Opdivo (1 fiolel. 4 ml i 1 fiolel. 10 ml) - patrz rozdz. 3.2.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Opdivo®.

Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r.</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1014/001-4.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u></p> <p>Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u></p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z</p>

	<p>przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.</p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i>, MPM)</u></p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>, RCC)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p>Opdivo w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>, cHL)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Łąskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>squamous cell cancer of the head and neck</i>, SCCHN)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami łąskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1) u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka urotelialnego</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. <i>muscle invasive urothelial carcinoma</i>, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. <i>colorectal cancer</i>, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i>, MSI-H)</u></p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością</p>
--	---

	<p>mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> <p><u>Łaskonabłonkowy rak przetyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC</i>)</u></p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami łaskonabłonkowego raka przetyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.</p> <p>Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami łaskonabłonkowego raka przetyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.</p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami łaskonabłonkowym rakiem przetyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. <i>oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC</i>)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej.</p> <p><u>Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction, GEJ</i>) lub przetyku</u></p> <p>Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego lub przetyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score, CPS</i>) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5.</p>
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania w badaniach klinicznych. W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla niwolumabu w monoterapii

Wyniki zebrane dla niwolumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 4122), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (45%), bóle mięśniowo-szkieletowe (31%), biegunka (26%), kaszel (24%), wysypka (24%), nudności (23%), świąd (19%), zmniejszenie łaknienia (18%), zaparcie (17%), duszność (17%), ból brzucha (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (16%), ból stawów (14%), gorączka (14%), wymioty (14%), ból głowy (13%) i obrzęk (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n=4122). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 18. Działanie niepożądane niwolumabu w monoterapii.

Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc ^a , zapalenie oskrzeli
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko	histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
Zaburzenia układu chłonnego	
Bardzo często	limfocytopenia ^b , niedokrwistość ^{b,j} , leukopenia ^b , neutropenia ^{a,b} , matopłytkowość ^b
Niezbyt często	eozynofilia
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym ^c , nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna) ^c
Niezbyt często	arkoidoza
Częstość nieznana	odrzućenie przeszczepionego narządu litego ^g
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy ^k , niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, cukrzyca
Rzadko	kwasicca ketonowa, niedoczynność przytarczyc

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia ^{b,c} , hipoglikemia ^b
Często	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często	kwasica metaboliczna
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza ^h
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Niezbyt często	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego)
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu ^{a,c,l}
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Częstość nieznana	zespół Vogta-Koyanagi-Harady ^g
Zaburzenia serca	
Często	częstoskurcz, migotanie przedsionków
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego ^{a,e} , zaburzenia osierdzia ⁱ , arytmia (w tym arytmia komorowa)
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Rzadko	zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność ^a , kaszel
Często	zapalenie płuc ^{a,c} , wysięk opłucnowy
Niezbyt często	nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego ^a , zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Rzadko	wrzód dwunastnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby ^c , zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^d , świąd
Często	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, pokrzywka
Niezbyt często	łuszczycza, trądzik różowaty, rumień wielopostaciowy
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka ^{a,e} , zespół Stevensa-Johnsona ^a
Częstość nieznana	liszaj twardzinowy ^h , inne zaburzenia liszajopodobne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe o tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^f , ból stawów

Częstość	Działania niepożądane
Często	zapalenie stawów
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna
Rzadko	zespół Sjogrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe) ^a , rabdomioliza ^{a,e}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^{a,c}
Rzadko	kanalikowo-śródmiaższowe zapalenie nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego ^h
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk ^m
Często	ból, ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne^b	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej. ^a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych. ^b Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. ^c Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych. ^d Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid. ^e Zgłoszone także z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono biorąc pod uwagę pełny program. ^f Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzybrownych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa. ^g Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu. ^h Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu. ⁱ Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera. ^j Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek. ^k Obejmuje niewydolność nadnerczy, ostrą niewydolność kory nadnerczy i wtórną niewydolność kory nadnerczy. ^l Obejmuje zapalenie mózgu i limbiczne zapalenie mózgu. ^m Obrzęk jest terminem złożonym, który obejmuje obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe i obrzmienie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. W poniższej tabeli przedstawiono według schematu dawkowania odsetek działań niepożądanych pochodzenia

immunologicznego, które doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia. Ponadto przedstawiono również według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie i którzy wymagali podania dużych dawek kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę).

Tab. 19. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów według schematu dawkowania (niwolumab 3 mg/kg mc. lub 240 mg w monoterapii).

Działania niepożądane	Odsetek chorych, %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	
Zapalenie płuc	1,5
Zapalenie jelita grubego	1,0
Zapalenie wątroby	0,9
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	0,3
Endokrynopatie	0,3
Skóra	0,6
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	0,1
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów*,**	
Zapalenie płuc	65
Zapalenie jelita grubego	14
Zapalenie wątroby	20
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	22
Endokrynopatie	6
Skóra	4
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	18

*w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę; **częstość na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc i nacieków w płucach, wynosiła 3,6% (147/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 0,9% (38/4122) i 1,8% (74/4122) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,8% (32/4122) i

<0,1% (1/4122) pacjentów. W badaniach tych u < 0,1% (2/4122) pacjentów odnotowano przypadki stopnia 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 14,4 tygodnia (zakres: 0,7-85,1). Zaburzenia ustąpiły u 100 pacjentów (68,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,6 tygodnia (zakres: 0,1+-109,1+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego lub częstych wypróżnień wynosiła 15,3% (631/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 9,9% (409/4122)

i 3,9% (160/4122) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 1,5% (61/4122) i <0,1% (1/4122) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 7,9 tygodnia (zakres: 0,1-115,6). Zaburzenia ustąpiły u 565 pacjentów (90,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,4 tygodnia (zakres: 0,1-124,4+).

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 7,4% (306/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 4,0% (165/4122) i 1,7% (70/4122) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 1,4% (59/4122) i 0,3% (12/4122) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 10,0 tygodni (zakres: 0,1-120,0). Zaburzenia ustąpiły u 240 pacjentów (79,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,1-126,4+).

Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 2,7% (112/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 1,6% (66/4122) i 0,7% (28/4122) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 0,4% (17/4122) i <0,1% (1/4122) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 11,3 tygodnia (zakres: 0,1-79,1). Zaburzenia ustąpiły u 74 pacjentów (69,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 8,0 tygodni (zakres: 0,3-79,1+)

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy, wynosiła 12,5% (516/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 6,1% (253/4122) i 6,2% (256/4122) pacjentów. Choroby tarczycy stopnia 3. wystąpiły u 0,2% (7/4122) pacjentów. Stwierdzono zapalenie przysadki (3 przypadki stopnia 1., 5 przypadków stopnia 2., 7 przypadków stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.), niedoczynność przysadki (5 przypadków stopnia 2. i 1 przypadek stopnia 3.), niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy i ostra niewydolność kory nadnerczy) (1 przypadek stopnia 1., 17 przypadków stopnia 2. i 8 przypadków stopnia 3.), cukrzycę (w tym cukrzycę typu 1, cukrzycową kwasicę ketonową) (1 przypadek stopnia 1., 4 przypadki stopnia 2. i 5 przypadków stopnia 3. oraz 2 przypadki stopnia 4.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 11,1 tygodnia (zakres: 0,1-126,7). Zaburzenia ustąpiły u 278 pacjentów (49,8%). Mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 44,1 tygodnia (zakres: 0,4-204,4+).

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania wysypki wynosiła 29,5% (1215/4122). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. i stwierdzono je u 22,4% (924/4122) pacjentów. Przypadki wysypki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 5,7% (235/4122) i 1,4% (56/4122) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,3 tygodnia (zakres: 0,1/121,1). Zaburzenia ustąpiły u 779 pacjentów (64,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 18,1 tygodnia (0,1-192,7+).

Reakcje na wlew

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 3,9% (160/4122), w tym 9 przypadków stopnia 3. i 3 przypadki stopnia 4.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii odsetki pacjentów, u których nastąpiła zmiana wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., były następujące: 3,9% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,7% małopłytkowości; 0,8% leukopenii; 9,6% limfocytopenii; 1,0% neutropenii; 1,9% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 2,7% zwiększenie aktywności AspAT; 2,4% zwiększenie aktywności ALAT; 0,9% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz 0,7% zwiększenie stężenia kreatyniny; 2,7% hiperglikemii; 1,2% hipoglikemii; 4,2% zwiększenie aktywności amylazy; 7,4% zwiększenie aktywności lipazy; 5,2% hiponatremii; 1,7% hiperkaliemii; 1,4% hipokaliemii; 1,2% hiperkalcemii; 0,7% hipermagnezemii; 0,4% hipomagnezemii; 0,7% hipokalcemii, 0,9% hipalbuminemii i <0,1% hipernatremii.

Immunogenność

Spośród 3529 pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. lub 240 mg co 2 tygodnie badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 328 pacjentów (9,3%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, a u 21 pacjentów (0,6%) przeciwciał neutralizujących. Jednoczesne podawanie z chemioterapią nie miało wpływu immunogenność niwolumabu. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 7,5% stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, w tym 0,5% przeciwciał neutralizujących.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Leczenie niwolumabem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji).

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu (Obwieszczenie MZ):

- drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) histologicznie lub cytologicznie rozpoznanego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL-1) (program lekowy B.6);
- histologicznie potwierdzonego raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną w stadium zaawansowanym po uprzednim usunięciu guza pierwotnego lub odstąpieniu od nefrektomii potwierdzonym na

podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego, bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki (tj. 1. linia leczenia) lub z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, kobazantynib) (tj. 2. linia leczenia) lub po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. i 2. linii leczenia (tj. 3. linia leczenia) (program lekowy B.10);

- histologicznie potwierdzonego płaskonabłonkowego nowotworu jamy ustnej, gardła lub krtani z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w tym stosowaną w skojarzeniu z lekami anty-EGFR) oraz udokumentowanym nawrotem (miejscowym lub węzłowym) lub uogólnieniem (przerzuty) stwierdzonym w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny (w tym stosowanych w skojarzeniu z lekami anty-EGFR) (program lekowy B.52);
- nieoperacyjnego, zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przelyku, u dorosłych chorych, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (2. linia leczenia) (program lekowy B.58);
- czerniaka skóry lub błon śluzowych:
 - histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończone z powodu toksyczności ipilimumabu) oraz
 - bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry,
 - albo z nieskutecznym wcześniejszym jednym leczeniem systemowym stosowanym w zaawansowanym stadium czerniaka lub brakiem tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem). Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anty-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;
 - histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz (leczenie uzupełniające); u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry (za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego);
 - pacjentów uprzednio leczonych niwolumabem lub terapią skojarzoną niwolumabu z ipilimumabem, lub terapią niwolumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka, w ramach innego sposobu finansowania terapii w celu zapewnienia kontynuacji terapii (program lekowy B.59);

- nawrotowego lub opornego na leczenie klasycznego chłoniaka Hodgkina potwierdzonego badaniem histopatologicznym po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i po leczeniu brentuksymabem vedotin (program lekowy B.100).

3.2.1 Warunki refundacji dla niwolumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania niwolumabu ze środków publicznych w leczeniu uzupełniającym chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań w ramach istniejącego programu lekowego B.141. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym i istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	bezpłatny
Poziom odpłatności	0,00 PLN
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1144.0 Niwolumab.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak

Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

	<p>[Redacted]</p>
Określenie czasu leczenia	<p>[Redacted]</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[Redacted]</p>
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	<p>[Redacted]</p>
Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia	<p>[Redacted]</p>

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>[Redacted text]</p>

Inne	-

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki, niedrobnokomórkowego raka płuc, odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, czerniaka skóry lub błon śluzowych oraz zaawansowanego raka przetyku w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Niwolumab (Opdivo®) nie jest obecnie refundowany w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 \geq 1%, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.141. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie odpowiednio 2 555,54 PLN i 6 388,86 PLN (cena zbytu netto: 2 366,24 PLN i 5 915,61 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie 2 683,32 PLN i 6 708,30 PLN (Obwieszczenie MZ).

Tab. 22. Cena leku Opdivo® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Opdivo, 10 mg/ml, 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 683,32	2 683,32	0,00	2 683,32
Opdivo, 10 mg/ml, 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	0,00	6 708,30

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Wnioskodawca, zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający lek Opdivo® w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), zwanej dalej ustawą o świadczeniach, nabędzie je w cenach hurtowych brutto nie wyższych niż przedstawione w poniższej tabeli.

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Niwolumabu (Opdivo®) był wcześniej oceniany w następujących wskazaniach:

- zaawansowany rak jelita grubego;
- nieoperacyjny międzybłoniak opłucnej;
- rak nerki - III linia leczenia;
- nieoperacyjny, nawrotowy lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przetyku;
- przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca - I linia leczenia;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii - II linia leczenia.
- czerniak skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych - I linia leczenia;
- czerniak z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami u dorosłych chorych po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe);
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy z przeważającym komponentem jasnokomórkowym u dorosłych chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych systemowo - I linia;
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii;
- płaskonabłonkowy raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępujący podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyn;
- nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny;
- nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyą.

W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych niwolumabu (Opdivo®) był oceniany w następujących wskazaniach:

- rak nerki: rak nerki - I linia leczenia; zaawansowany rak nerkowokomórkowy - I linia leczenia; rozsiały rak nerki w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych; rak brodawkowy nerki - II linia leczenia; nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia - II linia leczenia; sarkomatoïdny rak nerkowokomórkowy G4; rak nerki - III linia leczenia; rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu - III lub kolejna linia terapii; zaawansowany rak nerkowokomórkowy - leczenie podtrzymujące;

- rak płuc: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) - leczenie podtrzymujące; rak drobnokomórkowy płuca prawego w IV stopniu zaawansowania;
- rak gardła i jamy ustnej: rak płaskonabłonkowy gardła; rak płaskonabłonkowy nosogardła; rak płaskonabłonkowy gardła dolnego; rak jamy ustnej; rak języka; rak krtani - rozsiew do płuc; rak migdałka podniebiennego - rozsiew do płuc; rozsiany rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi; rak trójkąta zatrzonowcowego;
- czerniak: czerniak skóry z przerzutami; czerniak skóry w III stopniu zaawansowania, po radykalnej resekcji;
- rak głowy i szyi: przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego; rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości, o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi; nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi; nowotwór złośliwy umiejscowien innych, niedokładnie określonych - głowa, twarz, szyja;
- chłoniaki: chłoniak Hodgkina: chłoniak Hodgkina NS u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT (autoprzeszczepienie komórek krwiotwórczych); chłoniak Hodgkina - postać pierwotnie oporna u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT; zespół Sezary'ego;
- rak układu moczowego: rak urotelialny pęcherza moczowego; rak urotelialny miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia - II linia leczenia;
- międzybłoniak opłucnej;
- mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy trzustki;
- rak dróg żółciowych w stopniu IV;
- rak jelita grubego; rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej;
- wtórny nowotwór układu oddechowego i pokarmowego.

W poniższych tabelach przedstawiono wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące leków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego (Tab. 24) oraz raka pęcherza moczowego (Tab. 25). Nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących leczenia uzupełniającego raka urotelialnego.

Tab. 24. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku</p> <p>Rekomendacja nr 12/2022 z dnia 4 lutego 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 04054839462153, w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa, że koszt leku powinien być obniżony do co najmniej takiego poziomu, aby prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w analizie probabilistycznej zbliżyło się do [...].</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <p>1. Niezaspokojona potrzeba medyczna. 2. Wyniki badań wskazują na wyższą skuteczność kliniczną awelumabu od BSC. 3. Wyniki analizy ekonomicznej w wariancie z RSS wskazują na prawdopodobieństwo efektywności kosztowej. Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT nr 12/2022 z dnia 31.01.2022 r. 4 4. Wysokie obciążenie budżetu płatnika. 5. Agencje refundacyjne krajów bogatszych od Polski zwróciły uwagę na zbyt wysoką cenę awelumabu.</p>	<p><u>Stanowisko Prezesa:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio, Avelumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 04054839462153, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”), z poziomem odpłatności dla pacjenta - bezpłatnie, [...] na dotychczas zaproponowanych warunkach finansowych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki niezaślepionego badania klinicznego z randomizacją JAVELIN Bladder 100, w którym skuteczność awelumabu stosowanego z najlepszym leczeniem wspomagającym (AWE+BSC) była porównywana ze stosowaniem samego BSC. W ramieniu interwencji zaobserwowano wyższą medianę przeżycia całkowitego (OS) o 7,1 miesiąca względem komparatora (21,4 vs 14,3 miesiąca).</p> <p>Odnotowano również różnice w ocenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. progression-free survival). Mediana PFS, w populacji ITT w ocenie przez zaślepioną, niezależną komisję w ramieniu AWE+BSC była wyższa o 1,7 miesiąca niż w ramieniu BSC. W subpopulacji z dodatnim statusem PD-L1 w ramieniu AWE+BSC mediana PFS wyniosła 5,7 vs 2,1 miesiąca w ramieniu BSC 2,1. W analizie subpopulacji z ujemnym statusem PD-L1 mediany PFS wyniosły odpowiednio 3,0 miesiące i 1,9 miesiąca.</p> <p>Należy jednak wskazać, że w porównaniu AWE+BSC względem BSC zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym AEs ogółem (98% vs 78%) oraz AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 (47% vs 25%).</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Pod uwagę wzięto, że dotychczas zostały wydane 4 rekomendacje pozytywne (szkocka SMC 2021, francuska HAS 2021, niemiecka G-BA 2021, australijska PBAC 2021) i 3 rekomendacje warunkowe (kanadyjska CADTH 2021, holenderska ZN 2021, irlandzka NCPE 2021). W rekomendacjach warunkowych podkreślono konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przedłużenie życia pacjentów oraz brak terapii alternatywnych.</p> <p>Biorąc pod uwagę problem zdrowotny, brak refundowanych aktywnych opcji terapeutycznych w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego oraz stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (ze względu na graniczną wartość wskaźnika kosztów-efektywności) oraz rozszerzenia warunków cenowych o mechanizm zabezpieczający maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada proponuje ograniczenie leczenia do najwyżej 2 lat i włączanie do programu pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1, gdyż brak jest dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥ 2. Rada proponuje refundację kosztów leczenia tylko w przypadku braku progresji choroby lub poprawy, ocenianych po 3 miesiącach.</p>	<p><u>Stanowisko Prezesa:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy skuteczności klinicznej pembrolizumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem chemioterapii, w ramach której mogły być zastosowane: paklitaksel, docetaksel lub winflunina. Wyniki badania wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Badanie Keynote-045 wykazało skuteczność leku w omawianym wskazaniu, przy akceptowalnym poziomie tolerancji. Także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1, m.in. pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po uprzednim leczeniu związkami platyny. Rada proponuje ograniczenie programu do najwyżej 2 lat i włączanie do niego tylko pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1 wg. ECOG, z powodu braku dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥ 2 (należało do niej tylko 1-2% populacji objętej badaniem Keynote-045). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji i Bułgarii.</p>	<p>przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Należy jednak zauważyć, że wyniki w ramieniu komparatora podano łącznie dla stosowanych substancji, w przypadku podgrup pacjentów stosujących poszczególne substancje, pembrolizumab nadal charakteryzuje się dłuższym przeżyciem całkowitym, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie (dla paklitakselu i docetakselu).</p> <p>Warto także podkreślić, że kryteria kwalifikacji do badania odbiegają od kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (m.in. w zakresie stanu sprawności), w związku z czym populacja z badania może nie odzwierciedlać populacji, u której w rzeczywistości zostanie zastosowana technologia medyczna.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Znaczne wątpliwości budzi jednak sposób oszacowania populacji docelowej, która może być niedoszacowana. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji, sugerują, że populacja która może kwalifikować się do leczenia pembrolizumabem będzie wyższa niż oszacowana w wariantcie maksymalnym wnioskodawcy.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia analizy ekonomicznej i wykazany [...], jak również ograniczenia związane z oszacowaniami populacji docelowej w analizie wpływu na budżet, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r. Rekomendacja nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml: 1 fiolka 10 ml; kod EAN 5909991220518, 1 fiolka 4 ml; kod EAN: 5909991220501,</p>	<p><u>Stanowisko Prezesa:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml; Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny, w ramach programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni terapią opartą na pochodnych platyny.</p> <p>Zdaniem Rady Przejrzystości konieczne są dalsze badania skuteczności i bezpieczeństwa leku, który nie wykazuje, w chwili obecnej, kosztowej efektywności.</p>	<p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej niwolumabu przedstawiono wyniki porównania pośredniego względem paklitakselu (komparator główny) wykorzystując model regresji, co wpływa na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną. Do porównania pośredniego włączono badania jednoramienne, przedstawiając wyniki dla 3 miesięcznych okresów. Różnica mediany przeżycia całkowitego wynosiła natomiast 1,5-1,7 miesiąca. Natomiast w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby różnica mediany tego okresu pomiędzy technologiami wynosiła 1,3-2,1 miesiąca.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza niż paklitaksel. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że modelowanie dotyczące użyteczności stanów zdrowia oparte było o wyniki analizy klinicznej, która charakteryzowała się licznymi ograniczeniami. Ponadto podkreślić należy, iż niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie była efektywna kosztowo.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczone możliwości wnioskowania w zakresie analizy klinicznej, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu w opinii Prezesa Agencji objęcie refundacją wnioskowanego produktu nie znajduje uzasadnienia.</p>

[...] dane zaczerpnięte.

Tab. 25. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka pęcherza moczowego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2017 z dnia 29 maja 2017 roku Rekomendacja nr 32/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiolka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021818, we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, jako leku dostępnego w aptece na receptę.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Leczenie raka pęcherza moczowego polega przede wszystkim na resekcji przezcewkowej guza. U większości chorych nowotwory te mają tendencję do nawrotów. W związku z tym pacjentów należy ściśle obserwować. W przypadku guzów w stopniu T1 dodatkowo przeprowadza się leczenie uzupełniające w postaci chemioterapii dopęcherzowej (mitomycyna, antracykliny) lub immunoterapii dopęcherzowej (wlewki szczepionki BCG). Za najskuteczniejszą w zapobieganiu progresji uważa się 3-letnią terapię BCG, jednak powoduje ona więcej powikłań niż chemioterapia dopęcherzowa (...).</p>	<p><u>Stanowisko Prezesa:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego BCG-medac, prątki BCG do immunoterapii, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiolka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021818 we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Wyniki w zakresie analizy klinicznej potwierdzają skuteczność immunoterapii BCG w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego po wcześniejszym przeprowadzeniu zabiegu elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego, jednakże aktualnie brak jest dowodów jednoznacznie wskazujących na przewagę któregośkolwiek z dostępnych szczepów BCG. Wyniki porównania stosowania BCG-RIVM w miejsce BCG-Tice wskazują na istotną statystycznie przewagę ocenianej technologii w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby, jednak wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem brodawczakowatym. Analogicznie, w analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono wyraźnej przewagi ocenianej technologii nad komparatorem (za wyjątkiem częstości występowania objawów grypopodobnych, chociaż przedział ufności dla tego punktu końcowego znajdował się na granicy istotności statystycznej).</p> <p>Wytyczne wskazują terapię z zastosowaniem szczepów BCG jako standard postępowania we wnioskowanym wskazaniu, jest to także metoda leczenia ugruntowana w polskiej praktyce klinicznej. Prezes Agencji uważa za zasadne podkreślić, że stosowanie prątków BCG w leczeniu raka nabłonkowego pęcherza moczowego jest już w Polsce</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>refundowane w ramach świadczenia ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) - grupa zabiegowa Z107 „wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG”. Wycena zabiegu obejmuje koszt szczepionki i koszt jej podania. Całkowite pokrycie kosztu udzielania świadczenia leży po stronie płatnika publicznego - Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zakup szczepionek celem realizacji ww. świadczenia odbywa się w ramach przetargów. W odniesieniu do powyższych informacji należy wziąć pod uwagę, że ceny szczepionek kupowanych w ramach przetargu są istotnie niższe od wnioskowanej ceny szczepionki BCG-medac. Ponadto warto zaznaczyć, że proponowana cena wnioskowanej technologii, przewyższa cenę obecnie dostępnego świadczenia, w które wliczone są zarówno koszt zakupu jak i podania szczepionki (...).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2015 z dnia 25 maja 2015 roku Rekomendacja nr 44/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Hexvix (heksyl aminolewulinianu), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podawania do pęcherza moczowego, 85 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909990420223, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD---10: C67”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka. Rada akceptuje zapisy programu lekowego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „Rak pęcherza moczowego jest często występującym nowotworem układu moczowo-płciowego. Aminolewulinian heksylu jest znacznikiem pozwalającym na tzw. diagnostykę fotodynamiczną, której celem jest podwyższenie precyzji wykonywanych</p>	<p><u>Stanowisko Prezesa:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Hexvix (heksyl aminolewulinianu), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podania do pęcherza moczowego, 85 mg, 1 fiol. w ramach programu lekowego: „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają zasadność stosowania heksylu aminolewulinianu, jako fotouczulacza w elektroresekcji przezcewkowej. Zastosowanie metody fotodynamicznej zwiększa wykrywalność raka pęcherza w porównaniu do cystoskopii w świetle białym. Parametr ten jest niezwykle ważny w</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>zabiegów usunięcia guza pęcherza przy jednoczesnym obniżeniu ryzyka nawrotu choroby po resekcji.</p> <p>Dostępne badania kliniczne umiarkowanej jakości wskazują, że zastosowanie aminolewulinianu heksylu podczas resekcji guzów pęcherza powoduje podwyższenie czułości wykrywania guza, co przekłada się na obniżenie częstości nawrotów. Metaanaliza wykonana przez wnioskodawcę w populacji ogólnej pacjentów z nowotworami pęcherza porównująca TURBT-PDD (z wykorzystaniem aminolewulinianu heksylu) z TURBT-WLD (światło białe) wykazała, że zastosowanie TURBT-PDD wiąże się ze statystycznie istotnym obniżeniem ryzyka nawrotu choroby w okresie od 3 miesięcy do 3 lat. Przewaga TURBT-PDD była także widoczna dla okresu obserwacji przekraczającego 4 lata, jednak nie osiągnęła progu istotności statystycznej (...)"</p>	<p>przypadkach, w których występuje wysokie ryzyko nawrotu w krótkim czasie od resekcji.</p> <p>Zgodnie z wynikami badań klinicznych, stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do obecnie stosowanej (elektroresekcji przezcewkowej w świetle białym, bez fotouczulacza) wiąże się z wyższą czułością oraz porównywalną swoistością. Wzrost czułości oznacza szansę na bardziej doszczętne wycięcie nowotworu z pęcherza moczowego. Co może mieć przełożenie na skuteczność zabiegu mierzoną czasem do nawrotu choroby.</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują, że oceniana technologia jest wysoce opłacalna, ale wartość inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności w dużej mierze zależy od swoistości technologii (wpływ na niepewność oszacowań). Należy jednak mieć na względzie, że w tym przypadku swoistość technologii może zależeć w pewnym stopniu także od doświadczenia personelu, który przeprowadza resekcję. Wykorzystanie w obliczeniach innych wartości swoistości (wartość swoistości dla komparatora o 17% wyższa w analizie wrażliwości niż w analizie podstawowej wnioskodawcy) wskazało, że wnioskowana technologia generuje większe koszty i gorsze wyniki zdrowotne. Ze względu na wspomnianą powyżej niepewność oszacowań należałoby dążyć do obniżenia ceny wnioskowanego produktu.</p> <p>Ze względu na relatywnie niski wpływ na budżet (2,8 mln zł-4,3 mln zł) i powiązanie technologii z zabiegiem rozliczanym w ramach JGP, zasadne wydaje się rozważenie czy koszty administracyjne prowadzenia programu lekowego uzasadniają refundację produktu leczniczego Hexvix w ramach tej kategorii dostępności refundacyjnej (...)"</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 97/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. Rekomendacja nr 85/ 2011 Prezesa Agencji Oceny</p>	<p><u>Stanowisko Rady Konsultacyjnej:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych</p>	<p><u>Stanowisko Prezesa:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011.	<p>zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Z jedyne go wiarygodnego badania klinicznego z randomizacją wynika, że średnie przeżycie pacjentów otrzymujących winfluninę jest nieistotnie statystycznie dłuższe o 2,3 miesiąca w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko leczenie podtrzymujące. Problem zdrowotny dotyczy przede wszystkim osób w wieku podeszłym (głównie mężczyzn), u których występowanie schorzeń jest większe niż w populacji młodszej, co wiąże się z większymi ograniczeniami dla stosowania toksycznych terapii oraz większym prawdopodobieństwem poważnych działań niepożądanych. Ponadto terapia winfluniną jest bardzo kosztowna, co jest poważnym ograniczeniem dla budżetu”.</p>	<p>niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Przegląd systematyczny dla omawianej terapii opiera się na danych pochodzących z jednej próby klinicznej oraz dwóch badaniach bez grupy kontrolnej o niższej wiarygodności. Z przedstawionego badania klinicznego z randomizacją, w którym winfluninę w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym porównywano z samym leczeniem wspomagającym możemy wnioskować, iż dla populacji ITT (intention-to treat), wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego. Przeprowadzona ocena jakości życia po 6, 12 oraz 18 tygodniach nie wykazała znamienych statystycznie różnic średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami terapii. Również przy ocenie korzyści klinicznej terapii w analizowanej populacji pacjentów (w której brano pod uwagę: stan ogólny pacjenta, wagę, nasilenie bólu oraz częstość radioterapii paliatywnej), różnica w korzyści klinicznej pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie. Terapia z udziałem winfluniny charakteryzuje się również licznymi działaniami niepożądanymi, do najczęściej których należą: neutropenia (80%), leukopenia (85%) i anemia (93%).</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 31.10.2022 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 26. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumabu w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę, który jest obciążony wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji u osób dorosłych, u których ekspresja PD-L1 w guzach wynosi 1% lub więcej.	Niwolumab jest rekomendowany w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę, gdy leczenie uzupełniające chemioterapią opartą na platynie jest nieodpowiednie.
SMC 2022	Leczenie uzupełniające dorosłych chorych z inwazyjnym rakiem urotelialnym z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, znajdujący się w grupie wysokiego ryzyka nawrotów po doszczętniej resekcji.	Ocena w toku.
AWMSG 2022	Leczenie uzupełniające dorosłych chorych z inwazyjnym rakiem urotelialnym z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, znajdujący się w grupie wysokiego ryzyka nawrotów po doszczętniej resekcji.	Ocena przerwana ze względu na ocenę NICE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2022	Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę, u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.	Ocena w toku.
HAS 2022	Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę, u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową lub nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej i nie kwalifikują się/lub odmówili chemioterapii adjuwantowej opartej na cisplatynie.	HAS wydał pozwolenie na wcześniejszy dostęp dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu. Komisja zaleca 12-miesięczny okres autoryzacji wczesnego dostępu.
ZN	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA 2022	Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę, u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.	G-BA rekomenduje niwolumab w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę, u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na cisplatynie lub zostały już poddane leczeniu neoadjuwantowemu.
IQWiG 2022	Leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę, u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.	Nie wykazano dodatkowej korzyści w porównaniu z cisplatyną w połączeniu z gemcytabiną lub metotreksatem, u chorych, u których odpowiednie jest leczenie oparte na cisplatynie. Wykazano dodatkową korzyść w porównaniu z obserwacją u chorych, których terapia oparta na cisplatynie nie jest odpowiednia.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2022	Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, którzy znajdują się w grupie wysokiego ryzyka nawrotu po doszczętniej resekcji	G-BA rekomenduje niwolumab w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę, u chorych, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie lub nie potrzymani terapii neoadjuwantowej i nie kwalifikują się lub odmówili terapii chemioterapii adjuwantowej opartej na cisplatynie.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

W Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) we wskazaniach: C65 (rak miedniczki nerkowej), C66 (rak moczowodu), C67 (rak pęcherza moczowego), zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne:

- karboplatyna;
- cisplatyna;
- cyklofosfamid;
- dakarbazyna;
- doksorubicyna;
- etopozyd;
- gemcytabina;
- ifosfamid;
- irynotekan (bez C65 i C66);
- metotreksat (bez C65);
- paklitaksel (bez C65 i C66);
- winkrystyna;
- winorelbina;
- temozolomid.

Dodatkowo w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w leczeniu raka urotelialnego finansowany jest ze środków publicznych w Polsce awelumab (program lekowy B.141. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu raka miedniczki nerkowej, raka moczowodu i raka pęcherza moczowego wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.2.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki, niedrobnokomórkowego raka płuc, odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, czerniaka skóry lub błon śluzowych oraz zaawansowanego raka przetyku w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach istniejącego programu lekowego B.141. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym o wskazaniu: leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji.

Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu skupiono się na zidentyfikowaniu aktualnej praktyki medycznej, stosowanej w warunkach polskich w leczeniu uzupełniającym raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową.

Najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022) dotyczące leczenia raka urotelialnego pęcherza moczowego wskazują, że **aktualnie standardem postępowania przedoperacyjnego** u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego z naciekaniem mięśniówki jest **zastosowanie chemioterapii wielolekowej**. Wytyczne PTOK i PTU z 2022 r. rekomendują adjuwantową chemioterapię systemową opartą o cisplatynę u chorych po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli pacjenci nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii. Według wytycznych europejskich dotyczących leczenia raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową (EAU MIBC 2022) w terapii uzupełniającej u chorych wysokiego ryzyka (z cechą pT3/3 i/lub pN+) zalecane jest stosowanie terapii kombinowanej, opartej na cisplatynie, o ile nie zastosowano wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej. **Zalecane jest również rozważenie immunoterapii niwolumabem** u wybranych pacjentów z cechą pT3/4 i/lub pN+, którzy nie mogli być leczeni chemioterapią opartą na cisplatynie bądź ją odrzucili.

W związku z powyższym, należy uznać, że w przypadku chorych kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę powinno się zaproponować leczenie neoadjuwantowe

(PTOK/PTU 2022). Zgodnie z polskimi (PTOK/PTU 2022), jak i zagranicznymi (EAU MIBC 2022) wytycznymi po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej nie jest zalecane stosowanie chemioterapii adjuwantowej. Może to wynikać z faktu, że pacjent nie zareagował na chemioterapię neoadjuwantową, a więc jest oporny na chemioterapię i stosowanie kolejnej chemioterapii w leczeniu uzupełniającym nie przyniesie korzyści.

Jeśli jednak nie zastosowano terapii neoadjuwantowej, po radykalnej cystektomii/ cystoprostatektomii **można rozważyć** chemioterapię adjuwantową. **Nie ma jednak wystarczających, odpowiednio przeprowadzonych, randomizowanych badań klinicznych wskazujących jednoznacznie na korzyści kliniczne z zastosowania chemioterapii w leczeniu uzupełniającym (PTOK/PTU 2022, EAU MIBC 2022).** Wszystkie badania dotyczące oceny chemioterapii adjuwantowej mają istotne wady metodologiczne, w tym małe wielkość próby (niedostateczna moc), niepełne gromadzenie danych, stosowanie nieodpowiednich metod statystycznych i wady projektowe (nieistotne punkty końcowe i brak możliwości zastosowania chemioterapii ratunkowej w przypadku nawrotu choroby lub przerzutów). Wyniki badań nie są przekonujące, aby poprzeć jednoznaczność zalecenia stosowania chemioterapii uzupełniającej (EAU MIBC 2022). Największe z przeprowadzonych prospektywnych randomizowanych badań III fazy (EORTC 30994) nie wykazało znamiennej poprawy przeżycia całkowitego (HR=0,78 [95%CI: 0,56; 1,08], p=ns) po zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej z cisplatyną w porównaniu z odroczeniem leczenia systemowego do czasu nawrotu (PTOK/PTU 2022). Ograniczenie zastosowania chemioterapii adjuwantowej stanowi również fakt, że w przypadku kiedy nie zastosowano wcześniej chemioterapii neoadjuwantowej, trudno jest określić wrażliwość guza na chemioterapię, co może powodować narażenie pacjenta na niepotrzebne ryzyko intensywnego leczenia bez gwarancji korzyści oraz ryzyko nietolerancji chemioterapii i ewentualnego wpływu na powikłania pooperacyjne. **Biorąc pod uwagę powyższe dane, należy uznać, że stosowanie terapii uzupełniającej w leczeniu raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w Polsce nie jest postępowaniem standardowym i nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej. W związku z tym, nie uwzględniono chemioterapii adjuwantowej jako komparatora dla nivolumabu w analizowanej populacji chorych.**

W Polsce ze środków publicznych finansowane jest leczenie podtrzymujące awelumabem pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (Obwieszczenie MZ). **Należy jednak zaznaczyć, że wskazanie refundacyjne dla awelumabu nie pokrywa się z wnioskowanym wskazaniem (inna linii leczenia).** W związku z tym, awelumab nie stanowi komparatora dla nivolumabu w analizowanej populacji chorych.

Podsumowując, **uznano, że właściwym komparatorem dla nivolumabu w analizowanym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia (placebo).**

Ze względu na ograniczone dowody naukowe wysokiej jakości dla chemioterapii adjuwantowej, bezpośrednie porównanie z placebo na podstawie badania klinicznego CheckMate 274 stanowi jedyną możliwość wiarygodnej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nivolumabu w analizowanej populacji chorych.

Ze względu na wybrany komparator, tj. placebo, nie przedstawiono charakterystyki produktu leczniczego dla komparatora.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA 2018):

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (PFS/DFS; EMA wytyczne). Wytyczne EMA wskazują, że przedłużone przeżycie wolne od progresji lub przeżycie wolne od choroby (PFS/DFS) jest w większości przypadków uważane za istotne miary korzyści dla pacjentów,

ale wielkość efektu leczenia powinna być wystarczająco duża, aby zrównoważyć toksyczność i problemy z tolerancją (EMA Wytyczne).

W przypadku leczenia uzupełniającego ostatecznym celem jest zwiększenie odsetka wyleczeń. Uważa się, że wpływ na DFS jest istotny dla indywidualnego pacjenta, dlatego podczas planowania badania ważne jest rozważenie, czy w ogóle możliwe jest wykazanie korzystnego wpływu na wskaźnik wyleczeń. Stosowanie leczenia uzupełniającego może ograniczać możliwości terapeutyczne w momencie nawrotu choroby, dlatego należy raportować również dane OS. Jednakże, dla niektórych obszarów terapii uzupełniającej, jeśli stosunek korzyści do ryzyka zostanie uznany za korzystny dla schematu eksperymentalnego w oparciu o DFS i dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i przeżycia, w tym PFS w terapii następnej linii po nawrocie choroby, dojrzałe dane dotyczące przeżycia mogą być zgłaszane po uzyskaniu pozwolenia. W niektórych przypadkach i ze względu na poważne obawy dotyczące toksyczności należy wykazać korzystny wpływ na OS (EMA Wytyczne).

Zastosowanie DFS jest szczególnie korzystne, gdy istnieje wystarczająco długi odstęp między nawrotem choroby, a zgonem, co wymaga dłuższej obserwacji w przypadku przyjęcia OS jako pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu. Wykorzystanie DFS jako alternatywnego punktu końcowego OS w badaniach adjuwantowych było tematem wielu dyskusji. Na podstawie przeprowadzonych analiz i badań uznaje się, że DFS może być akceptowalnym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach adjuwantowych z zastosowaniem terapii celowanych, m. in. w przypadku raka okrężnicy, raka piersi, czy raka płuc. DFS może służyć jako podstawa do zatwierdzenia przez FDA, jeśli występuje wysoki odsetek nawrotów objawowych lub istnieje silna korelacja z przeżyciem (Gill 2006). Autorzy publikacji Gill 2006 wskazują, że poza omawianymi przypadkami, zaakceptowanie DFS jako głównego punktu końcowego w badaniu może dotyczyć również innych sytuacji z rozszerzającymi się wskazaniami do leczenia uzupełniającego, w tym m. in. **raka pęcherza moczowego po resekcji**.

Wcześniejsze badania pokazują, że przeżycie wolne od choroby po 2 lub 3 latach jest silnie skorelowane z przeżyciem całkowitym u chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową (Fajkovic 2013, Sonpavde 2011, Kim 2015, Rink 2012, Rink 2013).

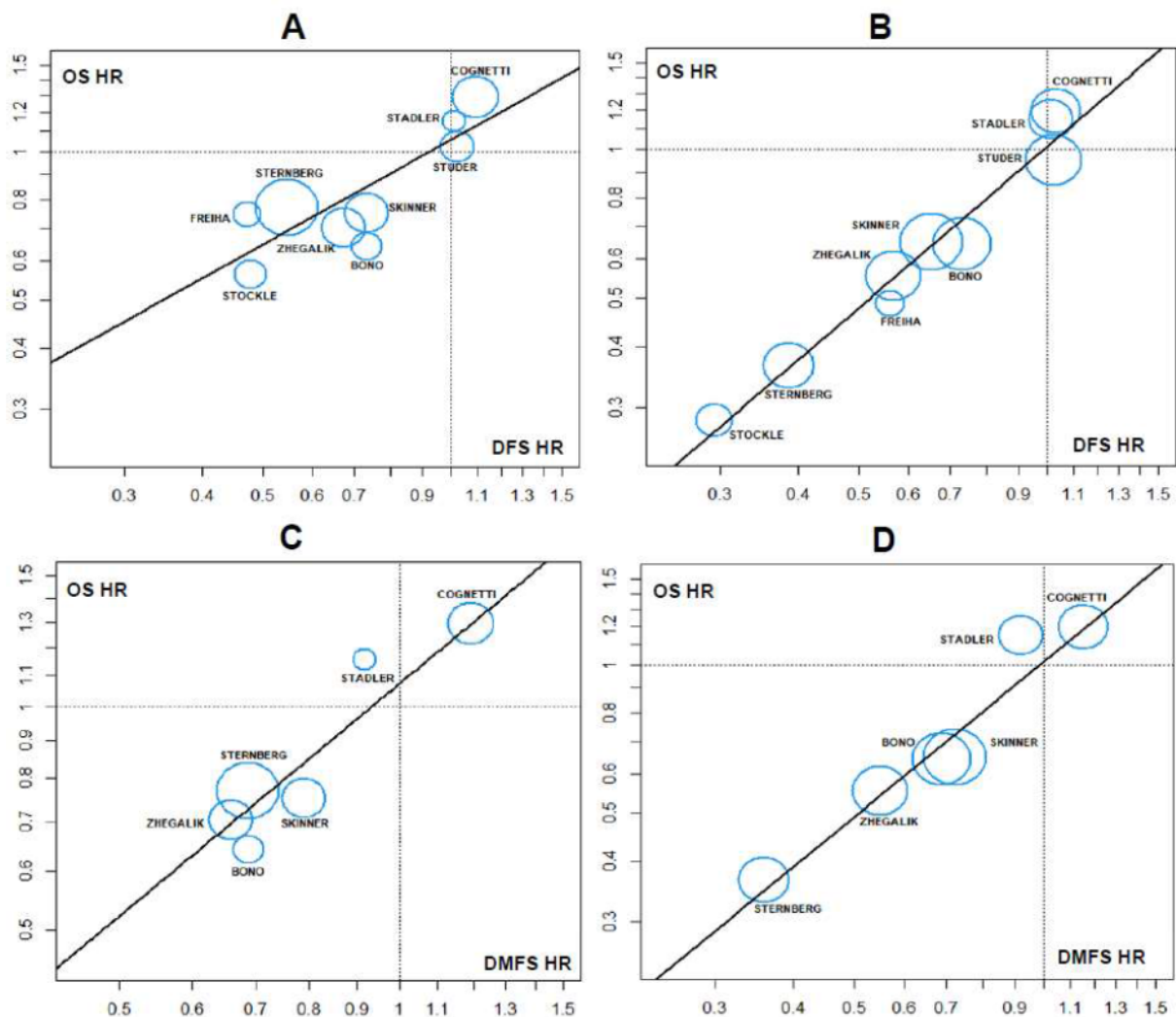
W 2022 r. na spotkaniu ESMO omawiano przeżycie wolne od choroby (DFS) i przeżycie wolne od odległych przerzutów (DMFS) jako surogaty przeżycia całkowitego (OS) w leczeniu adjuwantowym inwazyjnego raka pęcherza moczowego. Przedstawione zostały wyniki badania mającego na celu ocenę, na poziomie pacjenta i na poziomie badania, powiązania między DFS/DMFS i OS w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych oceniających chemioterapię adjuwantową opartą na cisplatynie w leczeniu raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową (MIBC) po cystektomii (Sternberg 2022).

W badaniu uwzględniono wyniki 9 randomizowanych badań kontrolowanych porównujących chemioterapię skojarzoną opartą na cisplatynie z obserwacją w połączeniu lub bez chemioterapii odroczonej opartej na cisplatynie w przypadku nawrotu. W modelowaniu na poziomie pacjenta wykorzystano korelację rang Spearmana (ρ), a na poziomie badania współczynnik determinacji (R^2). W pierwotnych analizach wykorzystano wszystkich pacjentów ($N=1075$) ze wszystkich kontrolowanych badań z randomizacją, w których odnotowano łącznie 615 zdarzeń DFS i 553 zgony. Analizy wrażliwości przeprowadzono

w odniesieniu do okresu obserwacji badania oraz wśród pacjentów bez przerzutów do węzłów chłonnych (N0) (N=607).

Wyniki na poziomie pacjenta wykazały, że zarówno **DFS**, jak i **DMFS** były silnie skorelowane z **OS** (DFS/OS: $\rho=0,89$ [95%CI: 0,87; 0,90]; DMFS/OS: $\rho=0,91$ [95%CI: 0,89; 0,92]). Na poziomie badania korelacja była umiarkowana dla **DFS** ($R^2=0,69$ [95%CI: 0,34; 1,00]) i znacznie silniejsza dla **DMFS** ($R^2=0,90$ [95%CI: 0,74; 1,00]). Zależności zostały przedstawione na poniższych wykresach: na poziomie badania między DFS, a OS (A i B) oraz między DMFS, a OS (C i D) dla całej badanej populacji (A i C) oraz pacjentów bez przerzutów do węzłów chłonnych (B i D).

Rys. 11. Zależność między DFS/DMFS, a OS na poziomie badania (Sternberg 2022).



Siła korelacji na poziomie pacjenta i na poziomie badania zaobserwowana na podstawie badań dotyczących leczenia adjuwantowego inwazyjnego rak pęcherza moczowego była podobna do powiązań obserwowanych w ostatnich badaniach przeprowadzonych w warunkach leczenia uzupełniającego, w których oceniano ważność pośrednich punktów końcowych jako surogatów OS. Proponowane równania zastępcze mogą pomóc

w przewidywaniu korzyści OS z obserwowanych korzyści DFS i DMFS w prospektywnym badaniu klinicznym (Sternberg 2022).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych, na podstawie włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego (ang. *randomized controlled trial*, RCT) do oceny skuteczności wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie wolne od choroby (DFS),
- przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (rak urotelialny),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS),
- czas do nawrotu choroby;
- przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej;
- kontrola choroby lokoregionalnej;
- przeżycie wolne od drugiej progresji choroby;
- jakość życia.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego. W analizie opartej na badaniu RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zgon,
- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji.

Naciekający błonę mięśniową rak urotelialny wysokiego ryzyka po radykalnej resekcji to agresywna choroba z ograniczonymi możliwościami leczenia, prowadząca do wysokiego odsetka nawrotów i złego rokowania. Niwolumab jest pierwszą i jedyną terapią o udowodnionej klinicznie skuteczności w analizowanym wskazaniu, w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych. Należy zaznaczyć, że rak urotelialny jest kolejnym wskazaniem terapii adjuwantowej w przypadku niwolumabu. Od stycznia 2021 r. ze środków publicznych w Polsce finansowane jest leczenie uzupełniające czerniaka skóry lub błon śluzowych (Obwieszczenie MZ).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
Komparator (C)	placebo
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS); • przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (ang. <i>non-urothelial tract recurrence free survival</i>, NUTRFS) • przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>metastasis-free survival</i>, DMFS); • czas do nawrotu choroby (ang. <i>time to recurrence</i>, TTR); • przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (ang. <i>locoregional disease free survival</i>, LRDFS); • kontrola choroby lokoregionalnej (ang. <i>locoregional control</i>, LRC); • przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (ang. <i>second progression-free survival</i>, PFS2); • wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs) dotyczące jakości życia i objawów choroby. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane łącznie (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3); • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3); • ciężkie zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3);

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3);• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;• zgony związane z leczeniem.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną;• opracowania wtórne;• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Aneks

7.1 Program lekowy

B.141 LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE NIWOLUMABEM RAKA UROTELIALNEGO (ICD-10: C65, C66, C67)		
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

[REDACTED]		
------------	--	--

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 28. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) w ramach programów lekowych (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1223.0, Awelumab							
Avelumabum	Bavencio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	04054839462153	3697,92	3882,82	3882,82	<1>B.117.; <2>B.141.

Tab. 29 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka miedniczki nerkowej (C65), raka moczowodu (C66) i raka pęcherza moczowego (C67) (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1005.0, Carboplatinum							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	C.6.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	C.6.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	C.6.
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	C.11.
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54	C.13.
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	C.13.
1012.0, Dacarbazinum							
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	C.16.
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	C.16.
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	C.16.
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	C.16.
1014.1, Doxorubicinum							
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	C.20.
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	C.20.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	C.20.
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	C.20.
1016.0, Etoposidum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	C.24.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	20,52	21,55	21,55	C.24.
1020.0, Gemcitabinum							
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	C.28.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	C.28.
1023.0, Ifosfamidum							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	C.31.
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	C.31.
1025.0, Irinotecanum							
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	162,00	170,10	170,10	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	21,60	22,68	22,68	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	270,00	283,50	283,50	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	137,16	144,02	144,02	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,30	21,32	21,32	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80	C.35.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06	C.35.
1028.3, Methotrexatum p.o							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98	C.41.
1028.2, Methotrexatum inj.							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	378,00	396,90	297,68	C.41.
	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	283,50	297,68	297,68	C.41.
1032.0, Paclitaxelum							
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	50,44	52,96	52,96	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	67,39	70,76	70,76	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	25,38	26,65	26,65	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	135,00	141,75	141,75	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	113,40	113,40	C.47.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	153,09	153,09	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,02	34,02	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	340,20	340,20	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	48,60	51,03	51,03	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	14,58	15,31	15,31	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	153,09	153,09	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	272,16	272,16	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	76,55	76,55	C.47.
1041.0, Vincristinum							
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,79	26,03	26,03	C.61.
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	123,93	130,13	130,13	C.61.
1042.1, Vinorelbinum inj							

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	511,20	C.63.
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	2556,04	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	34,02	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	170,10	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	C.63.
1042.2, Vinorelbium p.o.							
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	169,35	177,82	132,00	C.63.
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	254,03	266,73	198,00	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	125,71	132,00	132,00	C.63.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	188,57	198,00	198,00	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	502,85	527,99	527,99	C.63.
1080.0, Temozolomidum							
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719350	216,00	226,80	226,80	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719367	324,00	340,20	330,75	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719374	432,00	453,60	425,25	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719343	43,20	45,36	45,36	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719381	594,00	623,70	590,63	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719336	10,80	11,34	11,34	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsutki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	225,00	236,25	236,25	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsutki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	315,00	330,75	330,75	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsutki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	405,00	425,25	425,25	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsutki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	45,00	47,25	47,25	C.64.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	562,50	590,63	590,63	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	11,25	11,81	11,81	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991288006	183,60	192,78	192,78	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991288037	257,04	269,89	269,89	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991288068	330,48	347,00	347,00	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991287979	36,72	38,56	38,56	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991288099	459,00	481,95	481,95	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991287948	9,18	9,64	9,64	C.64.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat budowy męskiego (po lewej) i żeńskiego (po prawej) układu moczowego (NCI 2021).....	11
Rys. 2. Częstość występowania raka urotelialnego w górnych drogach moczowych w danej lokalizacji (Drewa 2018).	13
Rys. 3. Zachorowania na nowotwory na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów (GCO 2020).....	19
Rys. 4. Zgony na nowotwory na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów (GCO 2020).....	19
Rys. 5. Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka pęcherza na świecie w 2020 r. (GLOBOCAN 2020).....	20
Rys. 6. Standaryzowana względem wieku umieralność na raka pęcherza w 2020 r. (GLOBOCAN 2020).....	20
Rys. 7. Wiek chorych w momencie diagnozy na raka pęcherza moczowego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH).	21
Rys. 8. Liczba zachorowań na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).	24
Rys. 9. Struktura zachorowań (po lewo) i zgonów (po prawo) na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w 2019 roku (Didkowska 2019).....	25
Rys. 10. Schemat postępowania w raku górnych dróg moczowych (Drewa 2018).	31
Rys. 11. Zależność między DFS/DMFS, a OS na poziomie badania (Sternberg 2022).....	74

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	8
Tab. 2. Raki urotelialne w podziale na ICD-10 - odsetek zachorowań w 2019 roku (KRN Raporty).	10
Tab. 3. Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (Krzakowski 2006, PTOK 2013).	14
Tab. 4. Klasyfikacja patologiczna raka urotelialnego pęcherza moczowego - klasyfikacja guzów dróg moczowych według klasyfikacji WHO z 2016 r. (ESMO 2022).	14
Tab. 5. Klasyfikacja UICC TNM raka pęcherza moczowego z 2017 roku (ESMO 2022, EAU MIBC 2022).	15
Tab. 6. Stopnie zaawansowania klinicznego raka pęcherza moczowego według TNM z 2017 roku (ESMO 2022, EAU NMIBC 2022).	16
Tab. 7. Klasyfikacja TNM raka urotelialnego górnych dróg moczowych (EAU UTUC 2022). .	16
Tab. 8. Wskaźniki zachorowalności na raka pęcherza moczowego w podziale na płeć i pochodzenie etniczne (NIH).	21
Tab. 9. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w populacji mężczyzn (KRN Raporty).	22
Tab. 10. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w populacji kobiet (KRN Raporty).	23
Tab. 11. Zachorowania i zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w latach 1999-2019 (KRN Raporty).	24
Tab. 12. Obciążenie rakiem pęcherza moczowego w Polsce (dane na 2019 r.) (IHME 2019). 25	
Tab. 13. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (głównie raka pęcherza moczowego).	33
Tab. 14. Oszacowania liczby chorych z rakiem pęcherza moczowego, rakiem miedniczki nerkowej i rakiem moczowodu (ICD-10: C65-67) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2019.	37
.....	38
Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 40	
Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	41
Tab. 18. Działanie niepożądane niwolumabu w monoterapii.	44
Tab. 19. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów według schematu dawkowania (niwolumab 3 mg/kg mc. lub 240 mg w monoterapii).	47
Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania.	51
Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 51	
.....	54
.....	55
Tab. 24. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.	58

Tab. 25. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka pęcherza moczowego.	62
Tab. 26. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumabu w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową.	66
Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	76
Tab. 28. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) w ramach programów lekowych (Obwieszczenie MZ).	82
Tab. 29 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka miedniczki nerkowej (C65), raka moczowodu (C66) i raka pęcherza moczowego (C67) (Obwieszczenie MZ).	82

Bibliografia

- Almás 2021** Almás, B., et al. Higher than expected and significantly increasing incidence of upper tract urothelial carcinoma. A population based study. *World J Urol*, 2021. 39: 3385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420812/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka onkologiczna - model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Opracowanie analityczne AOTMiT. 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.43.20.6.2020_RAPORT_RPM_BIP.pdf [dostęp: 09.12.2022 r.]
- AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2017** American Urological Association/ American Society of Clinical Oncology/ American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology (AUA/ASCO/ASTRO/SUO). Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer. <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/genitourinary-cancer#/25246> [dostęp: 26.07.2022 r.]
- AWMSG 2022** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Accessing medicines. Medicine recommendations. Nivolumab (Opdivo®). <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/nivolumab-opdivo15/> [dostęp: 31.10.2022 r.]
- Babjuk 2022** Babjuk, M., et al., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (T1, T1 and CIS), in EAU Guidelines, Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- CADTH 2022** Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Reimbursement Reviews. Nivolumab. <https://www.cadth.ca/nivolumab-1> [dostęp: 31.10.2022 r.]
- CEAR** The Global Health Cost Effectiveness Analysis Registry. <http://ghcearegistry.org/orchard/the-daly> [dostęp: 26.07.2022 r.]
- CheckMate 274** Bajorin D. F., Witjes J. A., et al., Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.*, 2021; 384(22): 2102-2114. Erratum in: *N Engl J Med*, 2021; 385(9): 864.
- Cosentino 2013** Cosentino, M., et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*, 2013. 31: 141. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552732/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- CUA 2019** Kulkarni G. S., Black, P. C., Sridhar, S. S., Kapoor, A., Zlotta, A. R., Shayegan, B., Rendon, R. A., Chung, P., van der Kwast, T., Alimohamed, N., Fradet, Y., & Kassouf, W. Canadian Urological Association guideline: Muscle-invasive bladder cancer. *Canadian Urological Association Journal*, 2019, 13(8).
- Didkowska 2021** Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P, Caetano dos Santos F., Michalek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2021. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf [dostęp: 15.07.2022 r.]
- Drewa 2018** T. Drewa, K. Juszczak. *Urologia*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie 2018.

- EAU MIBC 2022** Witjes J.A., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2022. <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- EAU NMIBC 2022** Babjuk (Chair) M., et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 I CIS) 2022. <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer> [dostęp: 31.10.2022 r.]
- EAU UC 2022** Gakis G., et al., EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma 2022. <https://uroweb.org/guidelines/primary-urethral-carcinoma> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- EAU UTUC 2022** Rouprêt M., et al., EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. European Association of Urology 2022. <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- EMA 2022** European Medicines Agency. Summary of opinion. Opdivo. Nivolumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-summary-positive-opinion-opdivo-ii-100ii-107ws-2113_en.pdf [dostęp: 27.07.2022 r.]
- EMA Wytyczne** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [dostęp: 07.12.2022 r.]
- ESMO 2022** Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillissen S; ESMO Guidelines Committee. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):244-258.
- Fajkovic 2013** Fajkovic H, Cha EK, Xylinas E, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2013;31:5-11.
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp 20.07.2022 r.]
- FDA 2021** U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves nivolumab for adjuvant treatment of urothelial carcinoma. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-adjuvant-treatment-urothelial-carcinoma> [dostęp: 27.07.2022 r.]
- G-BA 2022** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression \geq 1 %, adjuvante Therapie). <https://www.g-ba.de/beschluesse/5661/> [dostęp: 31.10.2022 r.]
- GCO 2020** Global Cancer Observatory (GCO). Bladder 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf> [dostęp: 15.07.2022 r.]
- Gill 2006** Gill S., Sargent D., End Points for Adjuvant Therapy Trials: Has the Time Come to Accept Disease-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival? *The Oncologist*, 2006;11:624-629.
- GLOBOCAN 2020** Global Cancer Observatory (GCO). <https://gco.iarc.fr/> [dostęp: 14.07.2022 r.]
- Green 2013** Green, D.A., et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol*, 2013. 189: 1214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023150/> [dostęp: 13.07.2022 r.]

HAS 2022	Haute Autorité de Santé (HAS). OPDIVO (nivolumab) - Carcinome urothelial. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359098/fr/opdivo-nivolumab-carcinome-urothelial [dostęp: 31.10.2022 r.]
IHME 2019	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange. GBD Compare. https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ [dostęp: 26.07.2022 r.]
IQWiG 2022	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant). https://www.iqwig.de/projekte/a22-53.html [dostęp: 31.10.2022 r.]
Kim 2015	Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Disease-free survival at 2 and 3 years is a significant early surrogate marker predicting the 5-year overall survival in patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: external evaluation and validation in a cohort of Korean patients. <i>Front Oncol</i> 2015;5:246.
Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego	Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego. http://eurologia.pl/g/143,klasyfikacja-tnm [dostęp: 21.06.2022 r.]
KRN PM	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Pęcherz moczowy. http://onkologia.org.pl/nowotwory-pecherza-moczowego/ [dostęp: 13.07.2022 r.]
KRN Raporty	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 13.07.2022 r.]
Li 2010	Li, W.M., et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. <i>Eur Urol</i> , 2010. 57: 963. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20079965/ [dostęp: 13.07.2022 r.]
Margulis 2009	Margulis, V., et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. <i>Cancer</i> , 2009. 115: 1224. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19156917/ [dostęp: 13.07.2022 r.]
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 2.2022 - May 20, 2022. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 [dostęp: 31.10.2022 r.]
NCI BC 2022	National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer Treatment 2022. https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq#_709_toc [dostęp: 31.10.2022 r.]
NCPE 2022	National Centre for Pharmacoeconomics. Nivolumab (Opdivo®) for muscle invasive urothelial carcinoma. HTA ID: 22046. https://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-opdivo-for-muscle-invasive-urothelial-carcinoma-hta-id-22046/ [dostęp: 31.10.2022 r.]
NHS 2021	National Health Service. Bladder cancer. https://www.nhs.uk/conditions/bladder-cancer/ [dostęp: 28.07.2022 r.]
NICE 2015	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bladder cancer: diagnosis and management. https://www.nice.org.uk/guidance/ng2 [dostęp 12.07.2022 r.]
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance. Bladder Cancer. Nivolumab for treating resected high-risk invasive urothelial cancer 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10742 [dostęp: 31.10.2022 r.]
NIH	National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html [dostęp 15.07.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego

- przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp: 24.11.2022 r.]
- Opdivo ChPL** Opdivo® (nivolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 20.06.2022 r.]
- PTOK 2013** Stelmach A., Potemski P., Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2013. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_20130301.pdf [dostęp: 31.10.2022 r.]
- PTOK/PTU 2022** Wysocki P. J., et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. Opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Urologiczne. 2022. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_07_2_Zalecenia_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_pecherza_moczowego_20220303.pdf [dostęp: 31.10.2022 r.]
- Rink 2012** Rink M, Sjoberg D, Comploj E, et al. Risk of cancer-specific mortality following recurrence after radical nephroureterectomy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4337-44.
- Rink 2013** Rink M, Lee DJ, Kent M, et al. Predictors of cancer-specific mortality after disease recurrence following radical cystectomy. *BJU Int* 2013;111:E30-E36.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> [dostęp: 11.07.2022 r.].
- Shariat 2011** Shariat, S.F., et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2011. 29: 481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20886219/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- Siegel 2021** Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946.
- Singla 2017** Singla, N., et al. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. *J Urol*, 2017. 197: 1208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887951/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- SMC 2022** Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicine advice. Nivolumab (Opdivo). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-miuc-full-smc2503/> [dostęp: 31.10.2022 r.]
- Sonpavde 2011** Sonpavde G, Khan MM, Lerner SP, et al. Disease-free survival at 2 or 3 years correlates with 5-year overall survival of patients undergoing radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2011;185:456-61.
- Soria 2017** Soria, F., et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J*

- Urol, 2017. 35: 379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604375/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- Sternberg 2022** Sternberg C, et al., 1746P Disease-free survival and distant metastasis-free survival as surrogates for overall survival (OS) in adjuvant treatment of muscle-invasive bladder cancer. Presented at the ESMO Congress, 9-13 September 2022, Paris.
- Szczekliak 2020** Interna Szczeklika 2020. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020.
- Ustawa refundacyjna 2011** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 13 stycznia 2022 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. U. 2022 poz. 463 <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf> [dostęp: 4.07.2022 r.]